FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1966, No 103

METHODES DE MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME HUMAIN A L'AIDE DE LA L-TRIIODOTHYRONINE ET DE LA L-THYROXINE MARQUEES A L'IODE 131

Travail du Laboratoire des Isotopes du Centre Léon BÉRARD
réalisé avec l'aide de la Ligue Lyonnaise contre le Cancer.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 27 Juin 1966
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL HENRY
Né le 17 Octobre 1940
à BROU (Eure et Loir)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire - Section Santé Publique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553410_0007

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1966, No

METHODES DE MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME HUMAIN A L'AIDE DE LA L-TRIIODOTHYRONINE ET DE LA L-THYROXINE MARQUEES A L'IODE 131

Travail du Laboratoire des Isotopes du Centre Léon BÉRARD
réalisé avec l'aide de la Ligue Lyonnaise contre le Cancer.

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Juin 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PAUL HENRY

Né le 17 Octobre 1940
à BROU (Eure et Loir)

Ancien Élève de l'École du Service de Santé Militaire - Section Santé Publique

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

Personnel de la Faculté

DOYENS HONORAIRES :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut.

DOYEN : M. J.F. CIER

ASSESSEURS : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS
GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY.

PROFESSEURS

MM.	CIBERT	Clinique Urologie
	PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologie
	DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
	CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
	PAUBERT-RAVAULT	Clinique médicale B
	FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
	CROIZAT	Clinique médicale C
	MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
	REVOL	Pharmacie galénique
	PIGEAUD	Clinique obstétricale
	BOURRET	Médecine du Travail
	LEVRAT	Clinique médicale A
	SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
	NETIEN	Botanique et cryptogamie
	BERTRAND	Clinique chirurgicale C
	BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
	DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
	ROCHE	Médecine Légale et déontologie
	COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
	MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
	PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
	THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie

MM.	BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
	CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
	DARGENT	Clinique carcinologique
	GUICHARD	Anatomie pathologique
	GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Clinique chirurgicale B
	GIRARD Marcel	Clinique médicale D
	VACHON	Pathologie médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
	GONIN	Thérapeutique
	MONNET	Clinique médicale infantile B
	BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
	CHATONNET	Physiologie B
	GUINET	Clinique endocrinologique
	TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
	FREIDEL	Clinique stomatologique
	MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
	DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
	DUMONT Louis	Histologie et embryologie
	PERROT	Chimie
	CIER J.F.	Physiologie A
	PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
	MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
	MATHIEU	Clinique gynécologique
	FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
	BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
	VIGNON	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
	CIER André	Pharmacodynamie
	VINCENT D.	Biochimie appliquée
	X.....	Chimie biologique et médicale
	X.....	Bactériologie
	X.....	Pathologie chirurgicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	MANSUY	Neuro-chirurgie
	COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
	LACROIX	Hygiène et climatologie
	LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
	LECUIRE	Neuro-chirurgie
	REVOL	Hématologie
	GOINARD	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
	PONT Maurice	Médecine générale
	TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	ROMAN	Parasitologie
	FEROLDI	Anatomie pathologique
	MORET	Physique biologique
	ODDOUX	Botanique et cryptogamie
	de SOLLIERS	Chimie analytique
	DESPIERRES	Médecine générale
	CARIN	Parasitologie
	TOLOT	Médecine du Travail
	THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladie infectieuse
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédriatrie

MM.	SOUSTELLE	Chirurgie générale
	VIALA	Médecine générale
	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
	GIROD	Histologie et embryologie
	GRAS	Chimie biologique
	MALLEIN	Chimie analytique
	COLLIN	Médecine légale
	BERTRAND	Chimie biologique
	MARET	Chirurgie générale
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
	CHOLLAT	Electro-radiologie
	FLEURETTE	Bactériologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM.	FAVRE-GILLY	Hématologie
	RIFFAT	Hygiène
	FLANDROIS	Physiologie
	ROLLET	Pharmacie galénique
	BIZOLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM.	MARION Pierre	Chirurgie générale
	BONAMOUR	Ophtalmologie
	de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	DEVIC	Médecine générale
	DUMONT Martial	Obstétrique
	DURAND	Urologie
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	CHASSARD	Electro-radiologie
	FAYSSE	Orthopédie
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
	GARDE	Médecine générale
	HUGONNIER	Ophtalmologie
	MORNEX	Médecine générale
	MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale

MM.	NORMAND	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	DUMAS	Stomatologie
	GARMIER	Obstétrique
	NOEL	Médecine générale
	SCHNEPP	Orthopédie
	NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- Président : M. le Professeur BERGER
- Assesseurs : MM. DARGENT
  MORNEX
  PEYRIN
  LAHNECHE

A MES PARENTS

A MON EPOUSE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

. Monsieur le Professeur BERGER
Professeur de Physique Nucléaire appliquée à la Médecine.

Il nous a fait le grand honneur de présider notre jury.

Au cours du cycle de Conférences pour l'Attestation à l'usage des utilisateurs de Radio-éléments, nous avons bénéficié de son enseignement et apprécié son sens pédagogique.

Il a bien voulu nous confier ce travail sur un sujet qui lui est cher.

Nous lui sommes reconnaissant de cette marque de confiance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur DARGENT
Professeur de Clinique Cancérologique

Il nous a fait le grand honneur de nous accueillir au Centre Léon BERARD.
Il nous a permis de nous intéresser depuis deux ans au problème de la consommation des hormones thyroïdiennes chez les malades atteintes d'un néoplasme du sein.
Nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances et sa très grande autorité en Cancérologie.
Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être de nos juges.

Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX

qui, au cours de deux stages hospitaliers successifs nous a donné goût à l'endocrinologie clinique et biologique.

Monsieur le Professeur Agrégé PEYRIN

dont nous avons pu apprécier l'enseignement et l'expérience biologique au cours des conférences de l'Attestation pour l'utilisation des Radioéléments.

Monsieur le Docteur LAHNECHE
Chef du Service des Isotopes du Centre Léon Bérard.

dont la gentillesse et l'amitié nous ont permis d'entreprendre ce travail et dont les conseils et les suggestions ont été pour beaucoup dans son achèvement.

A TOUS NOS MAITRES

des

HOPITAUX CIVILS et MILITAIRES

A tous les Médecins du CENTRE LEON BERARD

au Personnel Hospitalier,

grâce à qui ce travail a pu être réalisé.

au Docteur VEROT

à Monsieur BIGOT, Pharmacien-Chef du Centre Léon Bérard

à Mademoiselle GIRERD

à Mademoiselle LOTTIN DE LA PEICHARDIERE

à Mademoiselle PARADIS

à Mademoiselle RICHARD.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre amitié et de notre reconnaissance.

PLAN DE LA THESE

Page

INTRODUCTION 14

- Les hormones thyroïdiennes
- La radioactivité artificielle
- Exposé des chapitres

CHAPITRE PREMIER - ETUDE PHYSIQUE, CHIMIQUE et RADIOBIOLOGIQUE DES HORMONES MARQUEES 17

- Isolement et synthèse des hormones thyroïdiennes. 18
- Propriétés physiques 19
- Propriétés chimiques 19
- Caractéristiques des hormones marquées. 20

CHAPITRE DEUXIEME - DONNEES ET PRINCIPES de BASE DE L'ETUDE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES 22

- Destinée des hormones thyroïdiennes dans le sang. 22
- Les protéines vectrices et leurs propriétés 22
- Devenir de la thyroxine dans les tissus. 24
- Aspects quantitatif et qualitatif des composés iodés dans le sang. 25
- Schématisation du métabolisme de l'iode 26

CHAPITRE TROISIEME - CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR L'ETUDE D'UN METABOLISME A L'AIDE D'UN TRACEUR. 29

- Notion de turnover 29
- Modes de renouvellement 29
- Etude du turnover par les indicateurs nucléaires 29
- Caractéristiques du turnover. 30

CHAPITRE QUATRIEME - DESCRIPTION DE LA METHODE D'EXTRAPOLATION POUR LA MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES 35

- Sélection des malades 35

A. DESCRIPTION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE LA THYROXINE 36

- Détermination de l'hormonémie plasmatique 36
- Saturation thyroïdienne des malades 38
- Administration de l'hormone marquée 38
- Prise d'échantillons sanguins 39
- Détermination de la radioactivité des échantillons sanguins 39
- Correction de la décroissance radioactive 40
- Détermination du pourcentage de la dose injectée par litre de sérum 40
- Etablissement de la courbe de consommation 42
- Concentration extrapolée et période biologique 45
- Calcul des autres paramètres. 45

B. DESCRIPTION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE LA T3 46

CHAPITRE CINQUIEME - AUTRES METHODES DE MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME 48

A. METHODE DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL DE LA T4 et DE LA T3 RADIOACTIVES 48

I - généralités 48

II - principe de la méthode 49

III - formulation mathématique 50

1) les symboles utilisés 50

2) calcul du pool extrathyroïdien avant toute élimination urinaire et fécale 52

3) calcul du pool extrathyroïdien après que la T4 ait été éliminée dans les fèces et les urines. 53

a) détermination de l'élimination urinaire 54

b) détermination de l'élimination fécale 55

4) détermination du taux de dégradation de T4. 56

a) taux de turnover 57

b) taux journalier de dégradation hormonale H. 57

c) autres mesures supplémentaires. 57

IV - Résultats 57

V - Applications à l'étude de la consommation de la T3. 58

B. METHODE MIXTE D'EXTRAPOLATION ET DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL. 59

CHAPITRE SIXIEME - RESULTATS 61

A. RESULTATS DES AUTRES AUTEURS. 61

- Etats hypermétaboliques 66
- Etats hypométaboliques 67

B. RESULTATS PERSONNELS 71

- Série étudiée avec la T3 I 131. 72
- Série étudiée avec la T4 I 131 73

CHAPITRE SEPTIEME - DISCUSSION GENERALE SUR LA MESURE DE CONSOMMATION 78

A. LA METHODE DU PLATEAU OU DE L'EQUILIBRE 78

B. INCONVENIENTS, INSUFFISANCES ET COMPLEMENTS PROPOSES POUR LA METHODE D'EXTRAPOLATION 84

- Longueur de l'examen .....
- Saturation thyroïdienne .....
- Taux de T3 et de T4 circulantes 85
- Détermination du BEI 131 86
- Association des mesures de consommation des deux hormones 86
- Association de la capacité de fixation de la T3 et de la T4 marquées sur les globules rouges. 86
- Etude de la première phase de la courbe de consommation 87

C. AVANTAGES DE LA METHODE 87

C O N C L U S I O N S ..... 88 - 89

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

La connaissance des mécanismes physiologiques des hormones thyroïdiennes est encore très malaisée malgré de très nombreux travaux dont le nombre s'accroît sans cesse. On a isolé au niveau du sang deux hormones thyroïdiennes pour lesquelles on s'accorde à reconnaître un rôle très important, la thyroxine et la triiodothyronine. C'est Harrington qui isola le premier la thyroxine en 1927. Cette substance a pu par la suite être synthétisée et être dosée par analyse de façon précise.

C'est plus récemment, en 1939, que la triiodothyronine a été mise en évidence au niveau du sang. La concentration de la T3 dans le sang est plus faible que celle de la T4. A l'heure actuelle on ne connaît pas encore précisément le rôle respectif des deux hormones.

Quoi qu'il en soit, la thyroxine se trouve dans le sang à un taux plus élevé que la triiodothyronine. Elle constitue même la plus grande partie de l'iode organique du sérum. Elle est donc celle qui est la plus facilement mesurable par diverses méthodes d'analyse physico-chimique.

Au cours des 10 dernières années, un important progrès a été réalisé dans notre connaissance du transport des hormones thyroïdiennes à partir du sang vers les divers tissus. Cela implique des modifications de nos conceptions physiologiques d'autant qu'il a été nécessaire de faire appel à des techniques jusqu'alors peu familières aux physiologistes.

Avec la découverte de la radioactivité artificielle par Irène et Frédéric Joliot-Curie un moyen très riche en applications et très efficace nous a été offert grâce à la possibilité de fabriquer au laboratoire des molécules marquées à l'aide de radioéléments artificiels. Ces molécules conservent les propriétés chimiques des substances identiques non marquées mais présentent le grand avantage de pouvoir être détectées par des méthodes appropriées.

C'est ainsi que l'on a pu "marquer" les hormones thyroïdiennes par un isotope de l'iode, élément qui entre normalement dans la composition de ces molécules. En pratique c'est l'iode 131 qui est utilisé le plus fréquemment. A l'intérieur de l'organisme, ces substances radioactives se comportent de la même façon du point de vue physiologique, que les hormones non radioactives.

Néanmoins, il convient de remarquer que l'utilisation de substances marquées et que leur étude dans l'organisme humain nécessitent de faire intervenir des concepts un peu différents des

concepts usuels en biologie. C'est ainsi que la notion de "compartiment biologique" a été particulièrement modifiée dans son acception du fait des données modernes de la biologie "isotopique".

Cette notion peut être, par bien des aspects, tout à fait différente des autres notions physiologiques. On admet que cela ne fait pas obligatoirement intervenir des volumes biologiques jusqu'ici connus et répertoriés avec précision tels que le sang, le plasma, le liquide extracellulaire ou le liquide intracellulaire. Dans ce domaine, les isotopistes ont acquis une sorte d'individualité de langage qui peut fréquemment, si l'on n'y prend pas garde, prêter à confusion avec le langage biologique courant.

Notre but est d'étudier, le devenir périphérique des hormones thyroïdiennes, en éliminant a priori, d'une part le problème de la synthèse et de l'excrétion thyroïdienne de ces hormones et d'autre part leur devenir à l'échelle tissulaire. On conçoit donc un état d'équilibre idéal dans lequel l'apport et la dégradation des hormones thyroïdiennes sont tels que leurs effets s'annulent et qu'il existe une constance du "pool hormonal extrathyroïdien".

Nous étudierons dans un premier chapitre les hormones thyroïdiennes radioactives, la triiodothyronine et la thyroxine marquées à l'iode 131, sous l'angle de leurs caractéristiques chimiques, de leur fabrication, de leurs transformations éventuelles "in vitro" et de leurs propriétés physiques sur lesquelles repose la méthode de mesure de consommation de ces hormones.

Puis les hypothèses de base de la méthode seront envisagées en fonction des connaissances que nous avons actuellement sur les éléments du transport des hormones et leurs implications cliniques. Par ailleurs, nous nous étendrons sur la notion de "compartiment des hormones thyroïdiennes extrathyroïdien".

Les diverses méthodes seront ensuite décrites dans le détail avec leurs possibilités et leur problèmes d'application technique. Il semble qu'il y en ait actuellement deux qui soient couramment utilisables, en fonction des types d'appareillage. Nous parlerons d'une troisième qui avait été décrite originellement pour les hormones stéroïdes et que nous avons essayé d'utiliser dans notre étude.

Notre expérience de la mesure de la consommation des hormones thyroïdiennes nous permettra d'illustrer les notions théoriques jusqu'alors exposées.

Malgré le faible nombre de sujets que nous avons pu expertiser jusqu'ici nous nous efforcerons de discuter les avantages et les inconvénients respectifs des méthodes décrites selon que l'on utilise la triiodothyronine ou la thyroxine marquées.

On peut concevoir qu'une connaissance suffisamment approfondie du métabolisme périphérique des hormones thyroïdienne constitue un progrès notoire dans l'étude de la fonction thyroïdienne et que l'on pourra donc l'appliquer dans un grand nombre de domaines, dans celui par exemple des affections de la glande thyroïde elle-même ou dans les affections pour lesquelles on soupçonnera une participation hormonale thyroïdienne.

Nous présenterons enfin nos conclusions générales sur l'intérêt d'une telle étude.

CHAPITRE PREMIER - ETUDE PHYSIQUE, CHIMIQUE et RADIOBIOLOGIQUE DES HORMONES MARQUEES

- Isolement et synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Propriétés physiques.
- Propriétés chimiques.
- Caractéristiques des hormones marquées.

Chapitre Premier

ISOLEMENT, SYNTHESE, ETUDE PHYSIQUE CHIMIQUE et RADIOBIOLOGIQUE DES HORMONES THYROIDIENNES

GENERALITES

La thyroïde normale contient en poids de 0,007 à 0,18 % d'iode, ce qui représente environ 20 % de tout l'iode contenu dans l'organisme. Les neuf dixièmes de l'iode thyroïdien sont en liaison organique, sous forme d'un complexe protéique dénommé thyréoglobuline. Ce complexe contient de la thyroxine (T4) de la triiodothyronine (T3) ainsi que de la mono et de la diiodotyrosine (MIT et DIT), précurseurs des deux premières substances. La thyréoglobuline a un poids moléculaire d'environ 700.000 ; et son point isoélectrique se trouve à pH 5. Son contenu en iode varie d'une espèce à l'autre mais reste compris entre 0,1 et 0,8 %.

La glande accumule les iodures qui lui parviennent dans le sang. Les iodures sont oxydés en iode, puis ce métalloïde est incorporé dans une molécule de tyrosine avec formation de M.I.T. d'abord, puis de D.I.T.

Deux molécules de D.I.T. se réunissent pour former de la T4. La T3 se forme soit par réunion de mono-iodotyrosine et de di-iodotyrosine (M.I.T. + D.I.T.) soit par désiodation partielle de la T4. (50)

La présence de grandes quantités d'iode dans le sang inhibe l'incorporation de cet élément dans la molécule organique. Au contraire, l'hypoiodémie augmente la synthèse hormonale. Toutefois cela ne reste vrai que dans certaines limites de l'iodémie.

Il semble que l'incorporation de l'iode dans la molécule de tyrosine avec formation de D.I.T. puisse avoir lieu dans d'autres organes que la thyroïde. Par contre, seule cette glande est capable de synthétiser la T4 et la T3. La capacité qu'a la thyroïde de stocker l'iode varie avec l'état fonctionnel : elle est augmentée dans l'hyperthyroïdie, diminuée dans l'hypothyroïdie. La rétention d'iode radioactif (I.R.A.) par la thyroïde sert à évaluer son fonctionnement.

Les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la colloïde sous la forme de thyréoglobuline ; celle-ci est hydrolysée par une protéase thyroïdienne avant que les hormones ne soient mises en circulation dans le sang. Dans les conditions normales, seules les hormones T3 et T4 passent habituellement dans le sang. La production et la sécrétion de la thyroxine sont réglées par l'hormone thyréotrope (T.S.H.).

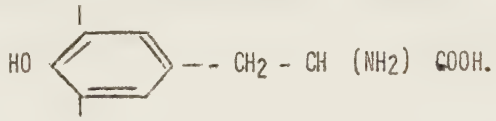
ISOLEMENT DES HORMONES THYROIDIENNES - SYNTHESE.

Les hormones thyroïdiennes furent isolées, à titre de principes actifs de la glande thyroïde par KENDALL qui étudia cette question pendant une dizaine d'années à partir de 1910. On obtint d'abord un produit épuré provenant d'extraits thyroïdiens de plus en plus actifs. Enfin pour la première fois HARRINGTON réussit une synthèse vraie de la thyroxine en 1927. A l'heure actuelle, il existe deux types principaux de synthèse de ces hormones : le procédé de CHALMERS et AL. et le procédé de HARRINGTON et BARGER. Nous ne pouvons pas nous étendre sur les détails de la synthèse qui sortent des limites de cette étude. (44)

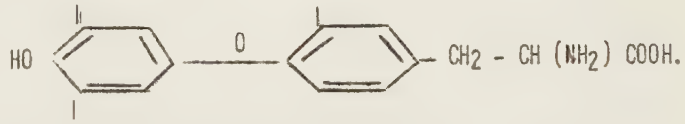
On connaît assez bien la synthèse biologique de ces substances que l'on peut résumer par le tableau suivant : (50)

1er STADE ..... L - 3 - mono - iodotyrosine ou M.I.T.

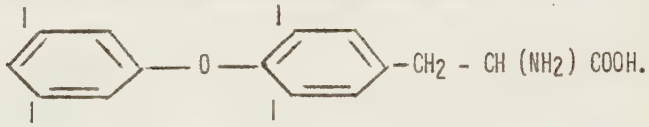
2ème STADE ..... L - 3 - 5 - Diiodotyrosine ou D.I.T.



3ème STADE ..... L - 3 - 5 - 3' - triiodothyronine ou T3.



4ème STADE ..... L - 3 - 5 - 3' - 5' - tétraiodothyronine ou T4.



Seules la T3 et la T4 ont une activité hormonale. Comme la première de ces substances est peu importante, en concentration, on peut dire dans le cadre de notre étude, que pratiquement toute l'activité hormonale est représentée par la T4.

PROPRIETES PHYSIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES.

On peut étudier les propriétés physiques comparées de la T3 et de la T4 (89). La thyroxine dont la formule brute est $C_{15}\ H_{11}\ NO_4\ I_4$ a un poids moléculaire de 776,90. Sa composition élémentaire exprimée en pourcentage du poids moléculaire est de 23,17 % de Carbone, 1,43 % d'hydrogène, de 1,80 % d'azote, de 8,25 % d'O, et de 65,35 % d'iode. La solubilité exprimée en g/100 g d'eau à 25°C est de 0,001. Son pouvoir rotatoire spécifique pour une concentration de 3 g/100 ml de solution, avec un solvant 0,13 N NaOH (dans l'éthanol à 70 %) est donné par :

$$[\alpha]_D = -4,4$$

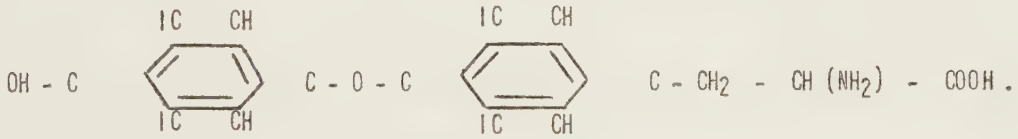
La triiodothyronine a pour formule brute $C_{15}\ H_{12}\ NO_4\ I_3$ avec un poids moléculaire de 651. Dans sa composition élémentaire, les pourcentages sont de 27,6 % de C, de 1,8 % de H, 2,2 % de N, de 10 % de O et de 58,5 de I. La solubilité est inconnue. Le pouvoir rotatoire spécifique à la température de 29,5° C, à la concentration de 4,75 (sous forme de chlorhydrate) avec le solvant 1 N HCl, éthanol (1/2) est donnée par :

$$[\alpha]_D = +21,5$$

Les deux hormones ont la propriété très intéressante d'être solubles dans le butanol, ce qui permettra de les isoler et de les doser par le B.E.I. 127.

PROPRIETES CHIMIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES

Si l'on examine la formule développée de la thyroxine ou de la triiodothyronine, on peut en tirer les principales propriétés chimiques d'après les fonctions mises en évidence :



On note en effet en dehors des deux noyaux phényl :

- une fonction oxhydrile phénolique.
- une fonction amine et une fonction acide.

Ces hormones sont en effet formées à partir d'un amino-acide qui est la tyrosine.

Dans l'organisme, seules les formes L- de la thyroxine et de la triiodothyronine possèdent une activité hormonale pour laquelle la liaison diphényl-ether est indispensable. La mono et la di-iodotyrosine sont inactives. C'est la raison pour laquelle nous ne nous sommes adressé qu'aux formes L- de la T3 et de la T4.

Certaines substances sont considérées comme thyréostatiques dans la mesure où elles s'opposent à la synthèse ou à la libération ou à l'utilisation des hormones thyroïdiennes. On peut citer les thiocyanates, les perchlorates, la thiourée, le thiouracile, le thio-carbamide, le mercapto-imidazole...

CARACTERISTIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES MARQUEES.

Les hormones thyroïdiennes peuvent être marquées grâce à un isotope de l'iode que ces substances contiennent normalement dans leur molécule. Le problème du choix du type d'isotope est conditionné par les caractéristiques physiques de cet isotope et par les possibilités d'utilisation biologique en tenant compte des risques d'irradiation.

Dans le cas présent, c'est l'iode 131 qui reste le plus fréquemment utilisé, bien que l'on ait pu faire appel dans quelques cas à l'iode 125 qui sera plutôt réservé aux manipulations des hormones thyroïdiennes in vitro.

L'iode 131 est caractérisé par sa période de 8 jours. Il se désintègre en donnant des β^- et des γ ; l'énergie maximale des β^- correspond à 0,61 et 0,81 Mev. L'énergie moyenne est de 0,2 Mev. La pénétration maximale des rayonnements β^- dans l'eau est de 2 mm. L'énergie des principaux rayonnements γ présente des pics à 0,36 0,6 et 0,81 Mev. Le taux de désintégration par jour est de 0,08.

L'iode 131 est formé par bombardement du Te 130 par des neutrons selon la réaction :

$$^{130}Te\ (n, \gamma) \qquad ^{131}Te \xrightarrow[25\ mn]{\beta^-} I\ 131.$$

Au cours de sa désintégration il donne du $Xe^{131\,m}$ et du Xe^{133}.

Tous ces éléments en ont fait un isotope particulièrement utilisable en biologie et dans le cas présent convenant parfaitement à l'étude in vivo du métabolisme de la thyroxine et de la triiodothyronine.

La thyroxine est marquée en 3' et (5') par l'iode 131. Elle se trouve dans une solution de propylène-glycol à 50 %, à pH 5,5 -6,5. Elle est fabriquée comme la triiodothyronine par le Département des Radioéléments du Commissariat à l'Energie Atomique. A la réception, son activité massique est comprise, selon les lots de produit, entre 15 et 20 mCi / mg de thyoxine et son activité volumique est d'environ 25 mCi / ml de solution.

La triiodothyronine est marquée en position 3'. Elle se trouve dans des conditions identiques à celle de la T4 marquée.

Ces substances sont préparées la veille du jour de l'expédition et stérilisées sur filtre Millipore. Elles sont assurées comme étant de très bonne qualité par le fabricant. D'après le fabricant les résultats analytiques d'électrophorèse en tampon Véronal nous donnent un pourcentage d'iode libre toujours inférieur à 2 % à la date de livraison.

Néanmoins une radiolyse existe dans le temps. On essaie de l'éviter en diluant la solution à 0,2 mCi par ml. On peut admettre qu'au bout de huit jours 4 à 5 % de la radioactivité se trouve à l'état d'iode libre. La thyroxine, ainsi dégradée, se répartit alors en T3 (1 %) et en contaminant qui résulte vraisemblablement d'une rupture de pont oxygène (2 à 3 %). En pratique, une semaine après la livraison 90 % de la radioactivité se trouve liée à la thyroxine. Pour ce qui est des propriétés radiochimiques de la T3, nous les connaissons moins bien mais on peut concevoir qu'il se produit également dans le temps une radiolyse avec libération d'iode libre radioactif et de contaminant non radioactif.

Quoi qu'il en soit, on peut conclure qu'il est nécessaire d'utiliser des solutions de T4 et de T3 radioactives très "fraîches" après réception pour éviter les erreurs résultant de la diminution de l'activité massique par radiolyse. Par conséquent, il ne faudra pas utiliser des solutions anciennes de plus de 8 jours, du fait de leur hétérogénéité.

Dans ce chapitre nous avons passé en revue les caractéristiques physiques chimiques biologiques et radiologiques des hormones dont nous allons pouvoir envisager le devenir dans l'organisme lorsqu'on les injecte à dose traceur chez les malades dont on désire connaître le métabolisme périphérique thyroïdien. Nous pouvons donc poser les données de base de la méthode.

CHAPITRE DEUXIEME

DONNEES et PRINCIPES de BASE DE L'ETUDE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES

- Destinée des hormones thyroïdiennes dans le sang.
- Les protéines vectrices et leurs propriétés.
- Devenir de la thyroxine dans les tissus.
- Aspects quantitatif et qualitatif des composés iodés dans le sang.
- Schématisation du métabolisme de l'iode.

Chapitre Deuxième

DONNEES ET PRINCIPES DE BASE DE L'ETUDE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES DANS L'ORGANISME HUMAIN.

DESTINEE DES HORMONES THYROIDIENNES DANS LE SANG.

De nombreux auteurs ont prouvé que chez le sujet euthyroïdien, on ne trouve dans le sang que de la T3 et de la T4 avec de l'iode minéral. Ces composés proviennent de l'hydrolyse de la thyréoglobuline intra-thyroïdienne. Dans cette hydrolyse, intervient une protéase intra-thyroïdienne comme l'ont montré DE ROBERTIS et NOWINSKI. Les iodothyronines formées ne passent pas normalement dans la circulation.

TREVORROV en 1939 démontra l'identité de l'hormone circulante avec la thyroxine (82). A côté de cette thyroxine, on constata plus tardivement la présence de triiodothyronine mais sa mise en évidence est très difficile en raison de son peu d'affinité pour les protéines vectrices.

Du point de vue expérimental, il faut remarquer que :

- la thyroxine est précipitée en même temps que les protéines,

- et peut être presque totalement extraite par le N-butanol acétique à partir de ce précipité.

On a vu par la suite que la thyroxine se trouve liée aux protéines sanguines par une liaison assez lâche, puisque rompue par un alcool. Par diverses méthodes classiques de séparation des fractions protéiques, on a pu mettre en évidence plusieurs protéines vectrices.

LES PROTEINES VECTRICES ET LEURS PROPRIETES.

On a fait appel au relargage salin, à l'électrophorèse sur papier, à la chromatographie et à la radio-chromatographie. Par ces techniques (36), les protéines suivantes sont considérées comme vectrices :

- une globuline, la thyroxine binding globuline ou TBG.

- une albumine, la thyroxine binding albumine ou TBA.
- une préalbumine, la thyroxine binding préalbumine ou TBPA.

Si les deux premières sont sûrement douées de propriétés vectrices des hormones thyroïdiennes, il semble que l'existence de la TBPA soit plus controversée et certains auteurs ont pensé qu'il ne s'agissait que d'un artefact de séparation. La vérification "in vitro" a été néanmoins réalisée et les résultats obtenus concordent avec les données précédentes.

Si on veut étudier les capacités de fixation des hormones thyroïdiennes sur les protéines vectrices, on peut faire une expérimentation "in vitro". A du sérum on ajoute des quantités croissantes de T4 marquée, à des concentrations croissantes variant de 0,2 μg à 300 μg pour 100 ml. Dans chaque cas on pratique une électrophorèse (tris-acide maléique), la bande est découpée en petits fragments dont la radioactivité est mesurée au compteur Geiger - Muller. Avec 0,2 μg pour 100 ml de T4 marquée, la radioactivité se répartit en :

TBPA	40 %	TBG	45 %	TBA	15 %.

Si on enrichit progressivement la solution en T4 marquée, le pourcentage lié à la TBG diminue, celui qui est lié à la TBPA croît mais celui de la TBA reste stationnaire. Ensuite c'est l'albumine qui fixe de plus en plus de T4 aux dépens de la TBG alors que la TBPA reste stationnaire. Donc chaque hormone vectrice présente une affinité plus ou moins grande pour la thyroxine, suivant la concentration totale en hormone. Il semble d'autre part, qu'il y ait une limite de saturation pour les différentes protéines vectrices spécifiques.

En pratique, la thyroxine a une forte tendance à s'adsorber sur une surface chargée, le verre, le papier filtre, ou la cellophane. Cette adsorption par une substance quelconque peut être fortement diminuée et même inhibée par la présence dans le milieu d'une protéine vectrice.

Il semble que la fixation sur chaque protéine soit réversible et qu'il existe un état d'équilibre entre l'hormone combinée et l'hormone "libre". Ce problème de la thyroxine libre a fourni matière à bien des conjectures et son rôle est très discuté par les auteurs. Quoi qu'il en soit on peut penser qu'elle représente moins de 0,1 % de la thyroxine totale du sérum chez les sujets euthyroïdiens.

Les autres composés voisins de la thyroxine de forme L- ont une affinité très dimi-

numée ou même négligeable pour les protéines vectrices. Par exemple la D-T4 est beaucoup moins fixée que la L-T4. La T3 quant à elle pose un problème très particulier ; il est prouvé qu'elle peut se fixer sur la TBG mais cette fixation est lâche et très facilement réversible. Elle peut en outre avoir une affinité pour d'autres protéines sanguines non spécifiques.

Les études faites "in vitro" ont montré d'importantes modifications des fixations en fonction du pH.

On a pu définir d'autre part une "capacité" de fixation de la thyroxine par les protéines vectrices. Dans le cas de la TBG, en particulier, chez un sujet euthyroïdien le tiers de la capacité de fixation est saturé en moyenne. Lorsqu'il se produit une charge en thyroxine, celle-ci se fixe en priorité sur la TBG avant d'aller saturer d'autres protéines vectrices.

Dans divers états pathologiques, il existe une augmentation de l'iodémie protéique stable sans que le métabolisme de base en soit perturbé pour autant. Dans la grossesse en particulier, il se produit un accroissement de la capacité de fixation de la thyroxine sur la TBG.

DEVENIR DE LA THYROXINE DANS LES DIVERS TISSUS.

La thyroxine peut être retrouvée dans les divers liquides organiques extra-vasculaires, dans le liquide céphalo-rachidien en particulier, où elle se trouve liée aussi à une globuline. On retrouve la thyroxine dans les liquides d'ascite, les épanchements pleuraux ou néoplasiques...

Au niveau des cellules (68) (81) , il est admis qu'il existe des récepteurs intracellulaires de la T3 et de la T4. Ceci a pour conséquence de créer un certain équilibre entre la thyroxine intra-cellulaire et extra-cellulaire. On a montré la présence de la T4 au niveau des mitochondries. Faut-il pour cela, en conclure que c'est là le support intra-cellulaire des hormones thyroïdiennes ? Nous pensons qu'il est prématuré de conclure si rapidement.

Pour étudier le métabolisme périphérique de la T4, on peut injecter de la T4 marquée à des animaux, puis pratiquer des études histochimiques et auto-radiographiques de coupes tissulaires.

Diverses voies métaboliques peuvent s'offrir (10) : la sulfo-conjugaison, la glycurono-conjugaison et la désamination oxydative. Néanmoins, il se produit une désiodation très active qui est l'élément primordial de ce métabolisme. Evidemment, certains organes attirent une grande quantité

de la T3 et de la T4 circulantes. C'est ainsi que le foie, les reins et l'intestin accumulent la thyroxine en quantité. Au niveau du foie, la radioactivité est très intense et on peut retrouver dans la bile de la thyroxine glycurono-conjuguée. Cette thyroxine est ensuite éliminée dans les selles. Les reins quant à eux n'éliminent qu'une très faible partie de thyroxine libre. L'essentiel de l'élimination urinaire se fait sous forme d'iode minéral. Ceci peut être vérifié par des radiochromatographies des urines après injection de thyroxine marquée.

ASPECTS QUANTITATIF ET QUALITATIF DES COMPOSES IODES DANS LA CIRCULATION.

Chez le sujet normal, on ne trouve dans la circulation que de la thyroxine, de la triiodothyronine, de l'iode à l'état d'iodure. Mais on rencontre de plus certaines protéines ou peptides iodées non hormonaux, dans des conditions pathologiques.

On peut considérer que dans le sang, seul le plasma contient des produits iodés. Les éléments figurés in vivo ne fixent pas la radioactivité et on envisagera seulement l'étude du sérum. (35)

Dans le cheminement analytique, un premier pas consiste dans la séparation globale de l'iode lié aux protéines ou Protein Binding Iodine ou PBI. Cette séparation est faite, entre autres, par la méthode de SOMOGYI, c'est-à-dire par précipitation des protéines par l'hydroxyde de Zinc. Une fois, le précipité d'iode organique obtenu, on peut contrôler la fraction hormonale (T3 et T4) en jouant sur les propriétés de solubilité.

C'est ainsi que la solubilité dans le butanol sert à distinguer deux fractions :

- une première fraction d'iode organique sérique insoluble dans le butanol ; Il s'agit de composés iodés non hormonaux de nature protéique ou polypeptidique dont la signification physio-pathologique est importante.
- une deuxième fraction d'iode organique sérique soluble dans le butanol ; Il s'agit là des composés hormonaux T3 et T4 vraiment actifs.

Donc à partir du PBI, on peut obtenir la fraction d'iode extractible par le butanol ou Butanol Extractible Iodine ou BEI. 127.

Chez les sujets normaux, en pratique le PBI ne contient qu'une partie très minime de composés iodés organiques non hormonaux. On peut considérer, comme une grossière approximation il est vrai, que le PBI correspond à la teneur sérique en iode hormonal. Mais pour être véritablement exact, on devrait tenir le BEI pour seule expression de l'iode hormonal. Malheureusement l'obtention du BEI est très longue et nécessite de nombreuses manipulations de laboratoire. Pour cette raison, nous nous en sommes tenu le plus fréquemment dans ce travail au PBI et nous n'avons que rarement recherché le BEI.

SCHEMATISATION DU METABOLISME DE L'IODE.

Pour simplifier les notions physiologiques concernant le métabolisme de l'iode et pour faciliter une meilleure approche de celles-ci, on peut considérer plusieurs étapes :

Il existe normalement une captation de l'iode apporté par l'alimentation sous forme d'iodure. Cette captation a lieu au niveau de la glande thyroïde. C'est le phénomène décrit sous le nom de "pompe à iodures".

La thyroïde enrichie en iode procède alors à la synthèse hormonale. Les deux produits terminaux de cette synthèse seront la l-thyroxine et la l-triiodothyronine, liées à la thyréoglobuline à l'intérieur de la thyroïde.

Puis se produit la sécrétion au niveau du sang des produits hormonaux actifs T3 et T4.

L'élimination des produits de dégradation des hormones thyroïdiennes sous forme essentiellement d'iode minéral, a lieu dans la circulation périphérique. Cet iode minéral passe pour la plus grande partie dans les urines et on pense qu'une très faible quantité est captée par la thyroïde pour servir à une nouvelle synthèse hormonale.

La figure 1 illustre ces divers épisodes du métabolisme de l'iode.

Afin d'apprécier l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes il est nécessaire d'éliminer la participation du corps thyroïde au cycle de l'hormone thyroïdienne. C'est ce qui est réalisé par le blocage du corps thyroïde avant toute injection d'hormone thyroïdienne exogène par l'iodure de potassium ou par des antithyroïdiens. Le phénomène est illustré par la figure II.

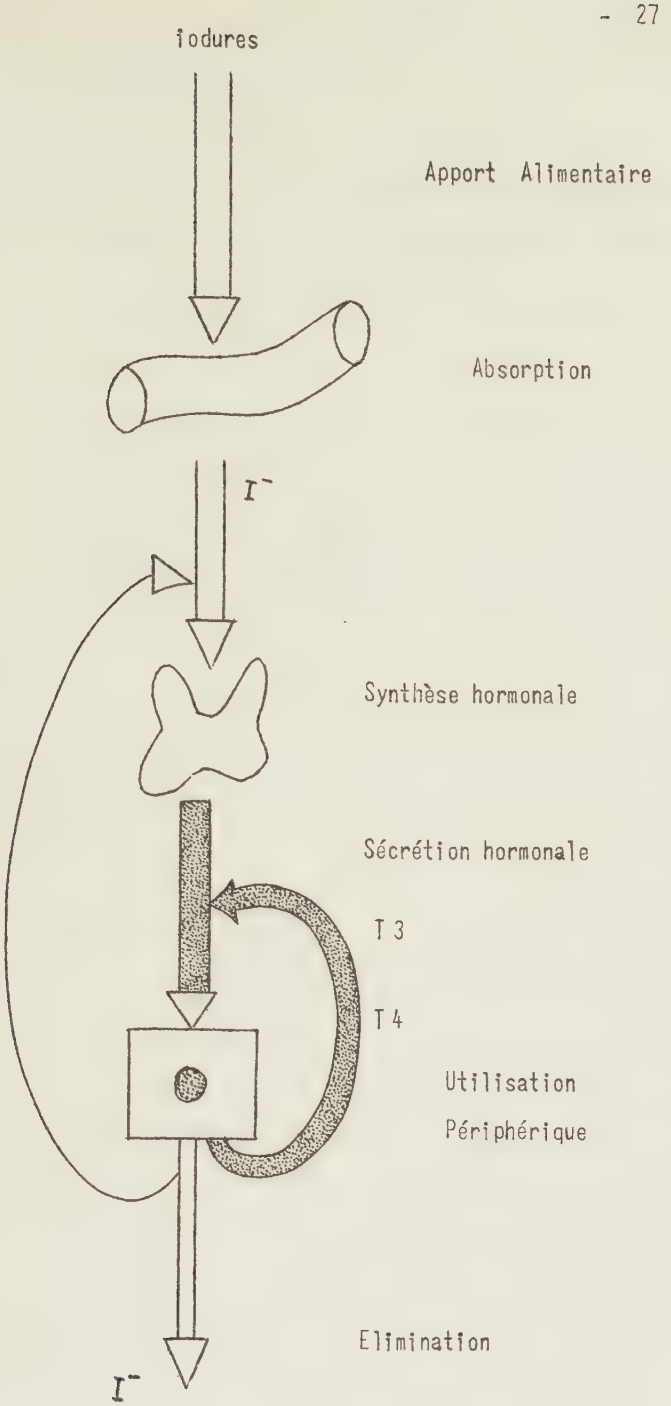


FIGURE I

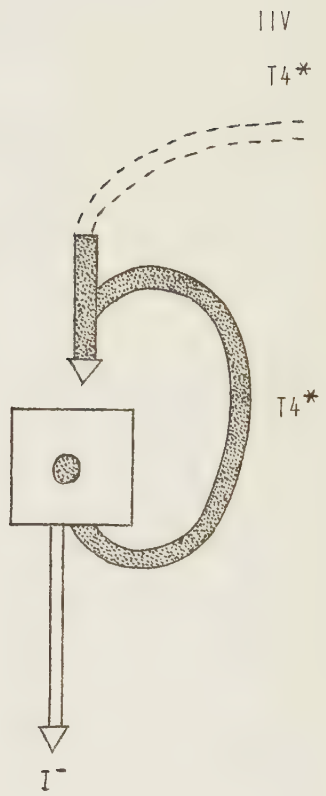


FIGURE II

FIGURE I - SCHEMATISATION DU METABOLISME DE L'IODE DANS L'ORGANISME.

FIGURE II - SCHEMATISATION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME.

D'APRES BERGER et LAHNECHE.

L'iode de dégradation des hormones thyroïdiennes radioactives devra être alors entièrement éliminé sous forme d'iode minéral radioactif dans les urines.

En conclusion nous avons envisagé successivement la destinée des hormones thyroïdiennes au niveau du sang et des tissus. Nous avons ensuite revu les expressions chimiques des hormones dans la circulation sous la forme de PBI ou de BEI 127. Enfin nous avons proposé une schématisation du métabolisme de l'iode dans l'organisme.

CHAPITRE TROISIEME

CONSIDERATIONS THEORIQUES SUR L'ETUDE D'UN METABOLISME A L'AIDE D'UN TRACEUR

- Notion de turnover
- Modes de renouvellement
- Etude du turnover par les indicateurs nucléaires
- Caractéristiques du turnover.

Chapitre Troisième

CONSIDERATIONS THEORIQUES GENERALES SUR L'ETUDE D'UN METABOLISME A L'AIDE D'UN TRACEUR

Notion de "turnover"

On sait qu'il se produit un remaniement perpétuel des constituants biologiques malgré une inertie apparente. Il a été admis pendant longtemps que l'état dynamique d'un constituant ne se concevait que dans le cas d'une déséquilibration par synthèse ou par dégradation, pour laquelle des variations de quantité ou de concentration étaient décelables par l'analyse classique. L'emploi des isotopes lourds puis radioactifs a permis de démontrer que même dans le cas de compensation, un transport de substance existait qui contribuait au remaniement de la matière. C'est ce processus qui a reçu le nom de renouvellement ou "turnover".

Modes de renouvellement

Deux processus interviennent :

a) un processus de transfert. Il y a un renouvellement des molécules par des molécules de même nature provenant d'un milieu contigu. Il existe une analogie avec le transfert des ions pour lesquels, on distingue des transferts actifs ou passifs.

b) des processus métaboliques qui peuvent être la transformation d'un composé A en un composé B,A étant alors le précurseur indirect ou direct de B, s'il existe ou non des éléments intermédiaires.

Etude du "turnover" par les indicateurs nucléaires.

L'emploi des indicateurs nucléaires, qu'ils soient lourds ou radioactifs est basé sur trois postulats :

1) le traceur est considéré comme ayant le même comportement que l'isotope naturel au point de vue métabolique. Dans le cas qui nous intéresse, la thyroxine marquée à l'iode 131 possède effectivement le devenir métabolique de la thyroxine stable.

2) l'introduction du traceur ne modifie pas le métabolisme que l'on se propose d'étudier. Quand on injecte de la thyroxine marquée, il s'agit d'une quantité impondérable, de telle sorte que le postulat est respecté : par exemple, 2 μg pour 100 microcuries de T4 marquée.

3) la répartition du traceur est homogène dans le milieu étudié. Ce problème est quelquefois difficile à résoudre. Mais la thyroxine marquée à l'iode 131 a une période biologique suffisamment longue pour que l'homogénéité se produise en un temps suffisamment court par rapport à cette période biologique.

Si les postulats que nous avons exposés sont respectés, les molécules marquées A^* auront la même probabilité de renouvellement que les molécules non marquées A, ce que nous pouvons écrire encore sous la forme :

$$\frac{dA^*}{dt} = \frac{dA}{dt}$$

Si la fonction de renouvellement trouvée expérimentalement pour les molécules marquées est :

$$\frac{dA^*}{dt} = k.\,A^*$$

il existera la même relation pour le renouvellement des molécules non marquées

$$\frac{dA}{dt} = k.\,A$$

Un composé marqué par un isotope radioactif est défini par une radioactivité massique ou RAM. Elle s'exprime en quantité de radioactivité par unité de poids. Les unités de radioactivité sont des sous-multiples du curie (Ci) millicurie (mCi) et microcurie (μCi).

Caractéristiques du "turnover"

Si l'on envisage un renouvellement, on suppose la définition d'une entité spatiale dans laquelle ce renouvellement a lieu. C'est ainsi qu'on a été amené à étudier la notion de "pool" ou de compartiment. (30)

Le "pool" est un ensemble de molécules ou d'atomes de même nature ayant la même probabilité de remplacement par un processus de renouvellement déterminé. On a discuté pour savoir si l'on pouvait valablement identifier la notion de "pool" et la notion de compartiment qui était primitivement employée pour les processus de renouvellement par transfert. Pour la simplification du vocabulaire nous n'employons que le terme de "pool" en parlant par exemple de "pool thyroxine extrathyroïdienne". Mais un "pool" représente un poids alors qu'un compartiment s'exprime en unités de volume.

Remarquons immédiatement que la définition du "pool" sous-entend que sa délimitation ne correspond pas forcément à une notion anatomique ou physiologique antérieurement définie telle que le plasma, le liquide extracellulaire. Il s'agit là d'un concept fonctionnel exact seulement dans la mesure où les conditions d'homogénéité et de probabilité de renouvellement sont valables.

HEVESY (33) a défini un volume apparent de distribution (diluting space) ou espace de dilution qui représente un volume théorique dans lequel le traceur se répartit à la concentration d'équilibre du plasma. On l'exprime en litres de plasma, dans l'étude de la répartition de la thyroxine marquée.

Dans la mesure où il nous est possible de connaître la concentration plasmatique de l'élément naturel, ce qui est le cas pour nous avec la mesure du PBI 127 ou mieux du BEI 127, nous pouvons exprimer la valeur du pool que cet espace représente par la formule suivante :

$$(T4) = \alpha \times V$$

avec (T4) pool thyroxine extrathyroïdienne

α PBI 127 en $\mu g/l$

V volume apparent de distribution en litres.

(T4) est alors exprimé en μg d'iode lié à la thyroxine.

Avant d'aborder la partie cinétique de l'étude du métabolisme, il convient d'envisager la notion d'état stationnaire. On dit qu'un pool est en état stationnaire lorsque l'apparition et la disparition du métabolite qui participe à son renouvellement se compensent simultanément de telle façon que la quantité et la concentration du métabolite restent constantes. Cela reste vrai lorsque les vitesses d'apparition et de disparition sont constantes.

Si l'on étudie le turnover sous son aspect cinétique on définit diverses caractéristiques

cinétiques du renouvellement. Celles-ci seront données en fonction de l'état stationnaire du pool qui se renouvelle à vitesse constante. Cette vitesse est proportionnelle à chaque instant à la masse de métabolite renouvelable A. On peut encore écrire cela sous la forme :

$$\frac{-dA}{dt} = k.A$$

Le signe - signifie qu'il s'agit d'une disparition.

Si on introduit dans le pool A un traceur, en appelant a_0 sa RAM. au temps 0 la vitesse de disparition du traceur au temps t est proportionnelle à sa RAM instantanée soit :

$$\frac{-da}{dt} = k.a$$

L'intégration de cette proposition donnera :

$$a = a_0 \exp(-kt)$$

Puisque les molécules marquées ont la même probabilité de renouvellement que les molécules non marquées, on pourra par cette relation mesurer tous les paramètres du renouvellement du pool A et en particulier le taux et la vitesse du renouvellement.

Si on exprime sous forme logarithmique la relation précédente, il viendra :

$$\ln(a) = \ln(a) - kt.$$

$$\text{donc} \quad \ln(a/a_0) = -kt.$$

Si on porte a/a_0 en coordonnées semi-logarithmiques, en fonction du temps t , on calcule le coefficient k. On obtient alors une droite ayant une certaine pente. Avec une échelle de logarithmes décimaux on mesure un décrément d à partir duqdel on tire k :

$$k = 2,3\ d$$

Ce taux de renouvellement k ou constante de renouvellement mesure la fraction du pool A qui se renouvelle par unité de temps. La vitesse de renouvellement est égale au produit de ce

taux de renouvellement par la valeur A du pool étudié

soit $v = k \times A$ — k exprimé en % par jour, A en µg

v s'exprime alors en poids par unité de temps soit pour nous en µg/jour.

Après introduction dans le pool d'un traceur radioactif, il est possible de suivre la disparition progressive de ce produit radioactif qui subit lui aussi le renouvellement.

Par des prélèvements successifs du plasma et après correction de la décroissance physique on peut déterminer une période biologique ou demi-vie du produit marqué dans le pool à étudier, en portant les activités mesurées sur plusieurs échantillons prélevés à intervalle de temps variable, sur une échelle semi-logarithmique. En réunissant les points obtenus on obtient une droite. On détermine ainsi graphiquement la période biologique.

Ce terme de période biologique peut paraître inadéquat. Mais comme on est en présence d'une décroissance exponentielle on peut toutefois l'employer. Il ne faut pas confondre la période biologique et la période effective obtenue lorsque l'on ne corrige pas la décroissance physique du radioélément.

On définira sur la même courbe que précédemment une concentration extrapolée au temps zéro du produit radioactif par litre de plasma et on pourra ainsi retrouver les diverses caractéristiques mentionnées pour un système en équilibre stationnaire.

C'est ainsi que le volume de distribution sera donné par la relation :

$$V = 100/Co$$

V volume de distribution en litres

Co concentration extrapolée au temps 0 en % de la radioactivité injectée, par litre de plasma.

Puis connaissant la concentration d'iode stable lié à l'hormone thyroïdienne par litre de plasma, le pool thyroxine extrathyroïdienne est obtenu par :

(T4) en µg = V en litres x PBI en µg / l

A partir de là, en se basant sur la relation existant entre la constante de renouvellement du pool et la période biologique :

$$0{,}693/k = Tb \text{ exprimée en jours}$$

et connaissant la période Tb on obtiendra la constante de renouvellement k

$$k = 0,693/Tb$$

Ce qui par la suite donne la vitesse de renouvellement puisque l'on connaît la valeur du pool (T4) et sa constante de renouvellement k

$$v = (T4)/k \quad \text{en } \mu g \text{ d'iode par jour.}$$

Les divers points que nous avons successivement envisagés vont nous permettre d'appliquer la méthode des traceurs radioactifs à l'étude de la consommation plasmatique des hormones thyroïdiennes. Nous pourrons exposer les méthodes de mesure actuellement décrites.

CHAPITRE QUATRIEME

DESCRIPTION DE LA METHODE D'EXTRAPOLATION POUR LA MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES

* Sélection des malades.

A. DESCRIPTION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE LA THYROXINE

- Détermination de l'hormonémie plasmatique
- Saturation thyroïdienne des malades
- Administration de l'hormone marquée
- Prise d'échantillons sanguins
- Détermination de la radioactivité des échantillons sanguins
- Correction de la décroissance radioactive
- Détermination du pourcentage de la dose injectée par litre de sérum
- Etablissement de la courbe de consommation
- Concentration extrapolée et période biologique
- Calcul des autres paramètres.

B. DESCRIPTION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE LA T3

Chapitre Quatrième

DESCRIPTION DE LA METHODE D'EXTRAPOLATION POUR LA MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME

La méthode que nous allons décrire est appelée méthode d'extrapolation parce que les calculs sont basés sur une extrapolation de la valeur de la concentration plasmatique du produit radioactif au temps zéro de l'examen.

Sélection des malades

Pour obtenir les meilleures conditions de validité de la méthode, il convient d'éliminer les sujets dont le métabolisme de l'iode pourrait être perturbé par divers examens antérieurs ou par des prises de médicaments iodés dont la liste déjà longue s'accroît sans cesse. Il est évident que les sujets ayant subi un traitement récent par l'hormone thyroïdienne de synthèse doivent être éliminés. Certaines drogues ne contenant pas d'iode mais dont on a montré l'influence sur le métabolisme iodé modifieront les résultats et en particulier le taux du PBI 127 : telles sont la butazolidine, le P.A.S., le rimifon...

L'idéal serait de ne pratiquer le test que chez les malades n'ayant reçu aucune thérapeutique pendant le mois précédent. Il faut noter que l'administration de lipiodol en vue d'un traitement ou d'un examen radiologique rend impraticable pendant de longues années les explorations fonctionnelles à l'iode radioactif.

Cependant la détermination de la période biologique de la T4 est encore possible. Le problème réside alors dans l'interprétation de cette période et dans l'impossibilité d'en déduire la consommation de T4.

Dans certaines conditions, on pourra ne pas tenir compte de ces difficultés préalables pour pratiquer l'examen mais il conviendra d'en faire état dans l'appréciation des résultats.

Par ailleurs, le test durant une quinzaine de jours, on ne peut guère le pratiquer que chez des malades ne devant pas recevoir pendant ce temps de thérapeutique perturbant le métabolisme

thyroïdien, médical ou chirurgical. C'est la difficulté la plus grande rencontrée en milieu hospitalier où l'on conçoit mal qu'un malade puisse se trouver sans traitement d'aucune sorte pendant une période aussi longue. Là encore, en pratique il est nécessaire d'adopter une certaine souplesse et de tenir compte de thérapeutique éventuelles reçues par les malades au cours du test.

A. DESCRIPTION DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE LA THYROXINE.

Détermination de l'hormonémie plasmatique

Lorsqu'on envisage une mesure de la consommation de la thyroxine chez un malade, après s'être assuré que le sujet se trouve dans les conditions favorables pour que la mesure soit possible, comme nous venons de le voir ci-dessus, il est nécessaire de déterminer au préalable l'hormonémie thyroïdienne plasmatique ou encore PBI 127.

Pour cela, on centrifuge un échantillon de 10 cc de sang du malade à 3000 tours-minute pendant 5 minutes. On fait ensuite le dosage de l'iode sur le sérum selon la technique de Barker après minéralisation alcaline par voie sèche, en utilisant l'action catalytique des ions I^- sur la réaction d'oxydo-réduction :

$$2\ Ce^{+++} + AsO3^{---} + H2O \longrightarrow 2\ Ce^{+++} + AsO4 + 2\ H^+$$

On suit au spectromètre, la cinétique de la décoloration des ions cériques jaunes en ions céreux incolores, sous l'action de l'anhydride arsénieux.

En pratique, on utilise la coprécipitation de l'iode organique avec les protéines sériques à l'aide du réactif de SOMOGYI à l'hydroxyde de zinc. On opère sur 1 ml de sérum que l'on traite par :

- 8 ml de $ZnSO4$ à 1,25 %.
- 1 ml de NaOH à 0,75 M.

On agite avec un petit agitateur de verre et on laisse au repos pendant 30 minutes. On centrifuge et on rejette le surnageant. Trois lavages soigneux sont effectués sur le précipité protéique avec de l'eau permutée, en rejetant chaque fois le surnageant.

Le précipité lavé est soumis à la minéralisation alcaline ; il est additionné de 1 ml de CO_3Na, 2M dans lequel il est homogénéisé. On laisse dessécher pendant une nuit à 90°C. On calcine ensuite dans un four à moufle pendant 2 h 30 à 600° ± 20.

La détermination colorimétrique se fait sur une solution acide des cendres des protéines après sédimentation du résidu charbonneux.

Les valeurs normales du PBI 127 chez les sujets enthyroïdiens ainsi déterminées sont comprises entre 4 et 8 µg pour 100 ml de sérum.

Il existe d'autres méthodes pour le dosage du PBI 127 et en particulier des appareils automatiques. Nous utilisons depuis peu l'appareil de dosage automatique TECHNICON dont les résultats sont sensiblement identiques à ceux obtenus par la méthode classique décrite ci-dessus.

Pour être tout à fait valable, la détermination de l'hormonémie thyroïdienne devrait faire intervenir le dosage de l'iode organique non hormonal du sérum. On utilise alors la différence de solubilité dans le butanol acide des hormones thyroïdiennes et des iodoprotéines.

- les premières sont extraites par le butanol et dosées sous le nom de BEI 127 (Butanol Extractible Iodine).

- par contre, les iodoprotéines telles que les albumines iodées ne sont que partiellement solubles dans les mêmes conditions d'extraction.

Les auteurs de cette méthode font remarquer que la reproductibilité du dosage du BEI 127 est très difficile à obtenir par suite de la nécessité de concentrer l'extrait butylique obtenu, ce qui entraîne des pertes notables et aléatoires en iode.

PEYRIN et BERGER (61) ont proposé une méthode plus simple pour la détermination de la fraction hormonale de l'iode protéique du sérum, par séparation sur Résine Dowex 50. Une colonne de résine cationique retient l'iode hormonal du sérum mais laisse filtrer les iodoprotéines ainsi que l'iode minéral qui est sous forme anionique.

Après élimination par dilution de l'iode hormonal, on peut doser l'iode organique non hormonal à l'aide du réactif de SOMOGYI, comme dans le cas du PBI 127.

On tire alors la valeur de l'iode hormonal en soustrayant de la valeur du PBI 127 la valeur de l'iode organique non hormonal. Les valeurs normales seront alors comprises entre 2,5 µg et 6,5 µg / 100 ml.

Par cette dernière méthode on a évidemment la valeur la plus proche de l'iode hormonal (T3 + T4) et on devrait donc l'utiliser systématiquement pour déterminer l'hormonémie thyroïdienne.

Toutes les valeurs sont données en µg de poids d'iode lié aux substances hormonales ou protéiques.

Saturation thyroïdienne des malades.

Après prélèvement de sang pour détermination de l'hormonémie sanguine ou PBI 127, on sature le malade par de l'iodure de potassium à raison de 1 g 5 par jour ce qui correspond à une prise quotidienne de 1 gr d'iode minéral environ.

Cette saturation doit être poursuivie pendant toute la durée de l'examen soit pendant 15 jours environ. D'autres auteurs ont proposé de bloquer la glande thyroïde par l'administration d'antithyroïdiens. (76) Cette méthode a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule prise d'antithyroïdiens avant l'injection intraveineuse du produit radioactif et partant de raccourcir le test de 3 jours environ. Il n'y aura pas, de plus, de perturbation de la valeur du PBI 127.

La saturation du corps thyroïde par l'iodure de potassium ou par les antithyroïdiens a pour but essentiel d'éviter que l'iode 131 libéré par la dégradation périphérique des hormones ne soit capté à nouveau par la glande et puisse ainsi servir à une resynthèse d'hormone radioactive dont on ne connaîtrait pas le taux exact ; ce recyclage perturberait les résultats de la méthode et leur interprétation. Accessoirement, cela évite le dommage causé à la glande thyroïde par la radioactivité de l'iode 131 qui serait capté par elle.

Remarquons que certains auteurs n'ont pas pratiqué de saturation et estiment ainsi se trouver dans les conditions les plus physiologiques pour la mesure de la consommation hormonale. (76) (87).

Administration de l'hormone marquée.

Au quatrième jour de la saturation par l'iodure de potassium, on administre au patient

le produit radioactif par voie intraveineuse. Il faut veiller à ce que la drogue soit strictement absorbée par la voie intraveineuse, sans qu'il se produise de perte sur la quantité de radioactivité que l'on a prévu d'administrer.

Lorsqu'on étudie le métabolisme de la thyroxine marquée à l'iode 131, on donne une dose de 50 à 100 µCi de T4-1 131 en calculant très exactement l'activité massique.

Dans le cas où l'on utilise la T4 comme la T3, on a vu qu'il fallait utiliser un produit très "frais" c'est-à-dire datant de moins de 8 jours à partir de sa réception, pour éviter le plus possible la radiolyse. Si l'on ne prend pas une telle précaution, on s'expose à utiliser un produit dont l'activité massique sera très inférieure à l'activité théorique indiquée par le fabricant, parce que contenant de l'iode libre.

Prises d'échantillons sanguins.

Après l'injection du produit marqué, on prélève par ponction veineuse des échantillons sanguins en notant précisément l'heure de la prise de sang. On s'adresse en général à une veine du pli du coude du côté opposé à celui de l'injection intraveineuse, du moins pour les premières ponctions. L'horaire des prises de sang est le suivant :

- 1ère prise 30 minutes après l'injection intraveineuse.
- 2ème prise 60 " " " "
- 3ème prise 120 " " " "
- 4ème prise 150 " " " "

Les dix jours suivants, on pratique une prise de sang tous les matins après que le malade ait pris une cuillerée de la solution d'iodure de potassium pour saturation. A chaque fois, la quantité de sang prélevée est de 10 centimètres cubes et l'horaire est toujours soigneusement relevé.

Détermination de la radioactivité des échantillons sanguins.

On détermine la radioactivité des échantillons sanguins selon le processus suivant :

- Chaque tube de sang est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 5 minutes.
- On pipette ensuite très exactement 1 ml du sérum obtenu par centrifugation.
- Le taux de la radioactivité de chaque ml de sérum ainsi obtenu sera déterminé au compteur-puits dans un appareil à passage automatique.
- Puis sur le sérum dont on a mesuré la radioactivité totale, on précipite les protéines iodées par la méthode de SOMOGYI décrite précédemment.
- La radioactivité des protéines précipitées à partir d'un millilitre de sérum est alors déterminée par comptage comme ci-dessus pour la radioactivité totale.

A chaque détermination de radioactivité d'un échantillon sanguin, la date, le jour et l'heure sont notés soigneusement en regard du numéro d'ordre de l'échantillon.

Correction de la décroissance radioactive.

Les chiffres de radioactivité ainsi obtenus en nombre de coups par minute subissent alors la correction de décroissance. Les taux de Radioactivité seront ramenés au jour de l'injection intraveineuse grâce aux tables de décroissance de l'iode 131. En pratique, on multiplie le taux de radioactivité, en nombre d'impulsions par minute, par l'inverse du facteur de décroissance A correspondant au temps qui sépare l'injection intraveineuse de la mesure de la radioactivité des protéines iodées au compteur-puits. Ceci s'écrit :

$$X \text{ impulsions/minute} \times \frac{1}{A} = \text{Taux de radioactivité corrigé.}$$

En définitive, tout se passe comme si on avait calculé la radioactivité au jour de l'injection ou encore comme si le traceur marqué n'avait pas subi de décroissance radioactive depuis le moment de l'introduction dans l'organisme. Le seul facteur de disparition de la thyroxine marquée se trouve être alors sa consommation par le milieu biologique dans lequel elle est diluée.

Détermination du pourcentage de la dose injectée par litre de sérum.

On prélève un échantillon de drogue radioactive qui a servi à l'injection intraveineuse.

Cet échantillon de faible activité massique, dont on connaît la radioactivité est dilué dans 250 centimètres cubes de sérum physiologique. Un centimètre cube de cette solution est ensuite compté dans le compteur-puits pendant le même temps que les échantillons de sérum.

Connaissant le nombre d'impulsions correspondant à une radioactivité connue, on détermine le nombre d'impulsions théoriques correspondant à la quantité de microcuries injectées par voie intraveineuse.

Il faut remarquer que la radioactivité de l'échantillon "aliquot" ainsi mesurée subit elle aussi la correction de décroissance.

La mesure de l'activité d'un échantillon sanguin permet par la suite de connaître la quantité de substance radioactive diluée dans un litre de plasma au moment de la prise de l'échantillon sanguin. Pour la commodité de l'interprétation des résultats on utilise alors la mesure du pourcentage de la dose injectée, en prenant celle-ci égale à 100 %.

Tous les résultats seront donc donnés en pourcentage de la dose totale administrée.

Prenons l'exemple d'une malade ayant reçu 100 μCi de T4 sous la forme de 0,6 cc par voie intraveineuse au jour J = 0. Après prélèvement des divers échantillons sanguins, dont on mesure la radioactivité sérique par ml on mesure l'activité d'un aliquot de 1 cc prélevé au temps t = 11 j, dilué dans 250 cc de sérum physiologique dont on pipette 1 cc exactement de la solution ainsi réalisée :

Soit 1 cc de solution = 0,372 μCi / 250 = 140.976 impulsions au temps j = 11.

Après correction de décroissance, on aura une activité de 366.114 impulsions.

On obtiendra l'activité totale injectée en nombre d'impulsions comptées dans le même intervalle de temps que précédemment par :

Radioactivité totale injectée : $\frac{366.114 \times 0,6 \text{ cc} \times 250}{1}$ = 54.917.100 impulsions.

L'activité de la dose totale injectée étant prise égale à 100 %, connaissant l'activité d'un cc de plasma à un temps quelconque par exemple 10.343, on va chercher le pourcentage de

la dose qui se trouve dans un litre de plasma par une simple règle de trois :

$$\frac{10.343 \times 1000\ X}{54.343.100 \times 100} = 18,83\ \%$$ de la dose administrée.

Etablissement de la courbe de consommation

Sur une échelle semi-logarithmique, on porte en ordonnées les chiffres de pourcentage de la dose injectée par litre de sérum correspondant aux divers échantillons sanguins recueillis à la suite de l'injection de la dose traceur d'hormone marquée. Les unités de temps placées en abscisse sont des jours.

On obtient une courbe du type de celle donnée sur le tableau dépliant ci-contre. Pour tous les malades étudiés la courbe est du même type. On peut y distinguer deux parties :

- une première partie caractérisée par une disparition de la radioactivité du sérum très rapide dont la durée est variable selon les malades mais dont la valeur moyenne est de deux ou trois jours.
- une seconde partie de la courbe représentant une droite presque parfaite dont la pente est beaucoup plus lente du fait d'une disparition moins rapide de la radioactivité du sérum.

On considère que la première partie de la courbe correspond à la période d'équilibration de l'hormone radioactive injectée, entre le compartiment sérique et les autres compartiments dans lesquels elle va se trouver à la même concentration que dans le sérum. Cf figure IV.

La deuxième partie de la courbe est une droite. On peut dire que l'équilibre est réalisé et que la dilution isotopique est parfaite. On envisage alors un seul compartiment dans lequel l'hormone marquée est à la même concentration que dans le sérum. Il s'y produit une fuite de la radioactivité due uniquement à la consommation par l'organisme de la thyroxine marquée à l'iode 131. Cf figure V.

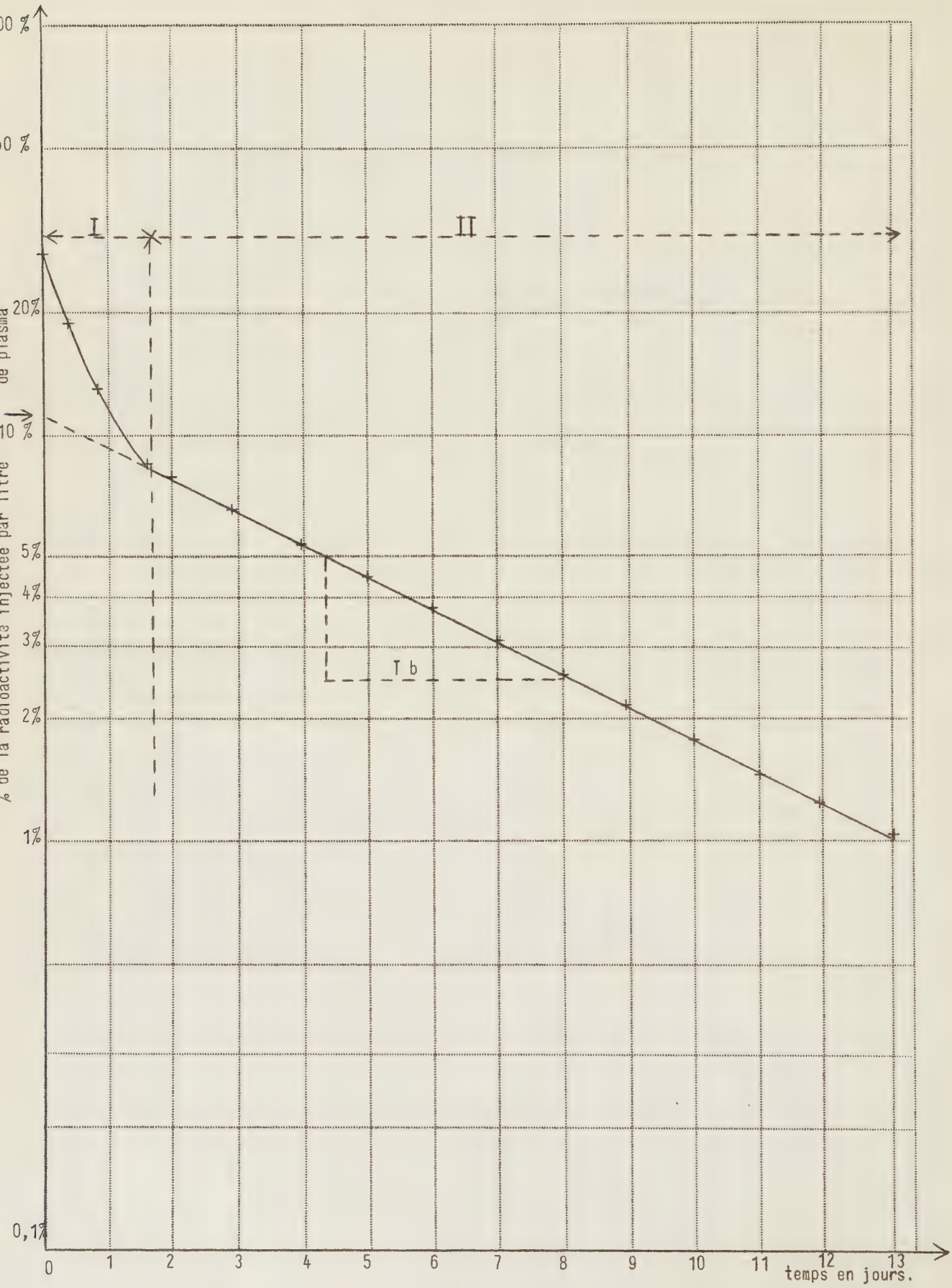
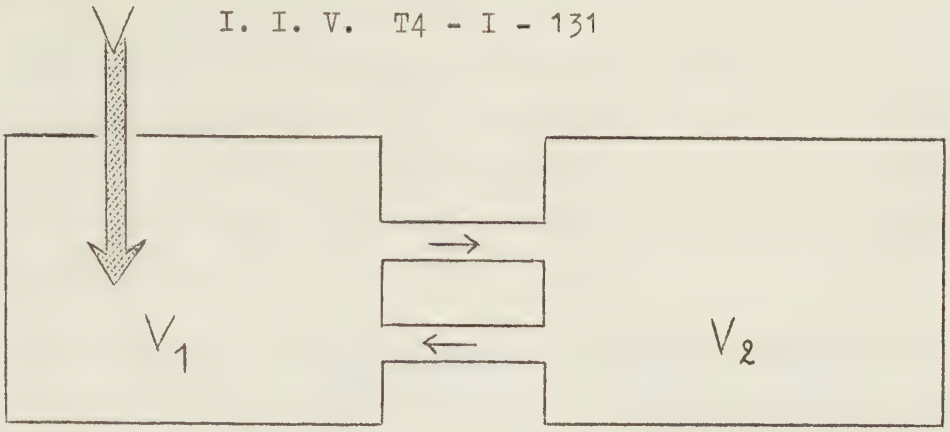

00 %
50 %
20%
10 %
5%
4%
3%
2%
1%
0,1%
% de la radioactivité injectée par litre de plasma
I
II
T b
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
temps en jours.

TABLEAU III

PREMIER TEMPS DE LA COURBE - PERIODE D'EQUILIBRATION DE DEUX COMPARTIMENTS PRIMAIRES.



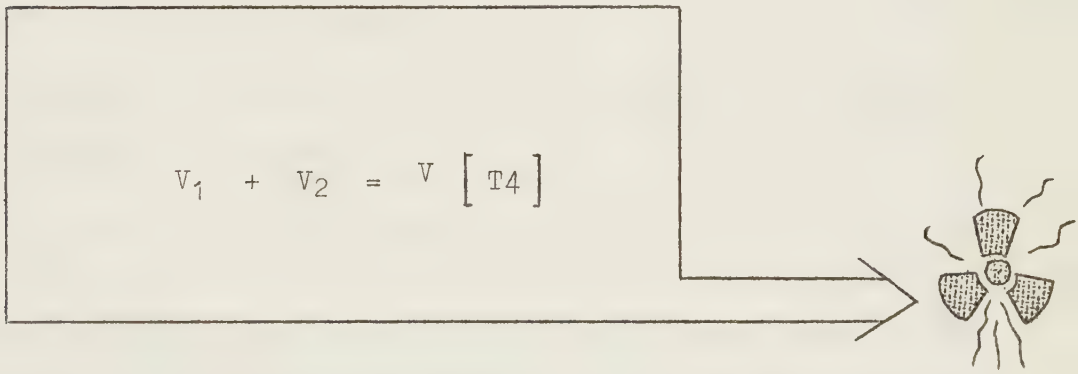
V_1 volume du plasma sanguin où se distribue d'abord la T4 I 131

V_2 volume dans lequel la T4 I 131 va se trouver à la même concentration que dans le plasma.

FIGURE IV.

DEUXIEME TEMPS DE LA COURBE - PERIODE D'EQUILIBRE.

Il n'existe plus qu'un seul compartiment dont on peut étudier les sorties d'iode radioactif.



La concentration de la T4 I 131 est alors homogène et il existe une disparition du produit radioactif que l'on peut étudier par :

- Tb = période biologique.
- Co = concentration extrapolée au temps 0.
- V = volume de distribution théorique de la T4 I 131.
- (T4) = pool de la thyroxine extrathyroïdienne.
- k = taux de disparition journalière de la T4.

FIGURE V.

La concentration extrapolée et la période biologique

La partie droite de la courbe peut être prolongée jusqu'à la ligne des ordonnées, ce qui nous donnera alors le pourcentage de la dose injectée au temps 0 de l'injection intraveineuse dans le cas théorique où la dilution isotopique du traceur se serait produite instantanément. Il s'agit là bien sûr d'une considération théorique. C'est cette valeur qui est appelée concentration extrapolée au temps 0.

On détermine aussi la période biologique de la disparition de l'hormone marquée. Ici le terme de période désigne le temps au bout duquel la moitié des molécules marquées introduites a disparu. Cette période est déterminée sur la partie droite et ne doit pas être confondue avec d'autres périodes que l'on peut tirer de la première partie de la courbe et qui caractériseraient les processus d'équilibration. Nous exprimons la période biologique en jours.

Calcul des autres paramètres.

Connaissant la concentration extrapolée de l'hormone marquée au temps 0, on peut déterminer le volume théorique apparent de distribution de cette hormone dans l'organisme soit V. Cette valeur du volume de distribution ou "diluting space" des Anglo-Saxons est exprimée en litres.

Elle est obtenue par la formule :

$$V/l = 100/Co$$

avec V volume théorique apparent de distribution.

Co concentration extrapolée au temps 0 en pourcentage de la dose totale radioactive injectée par litre de plasma.

100 % représente la dose totale de radioactivité injectée.

Nous avons vu antérieurement que grâce à la valeur de l'hormonémie sanguine, en pratique le PBI 127 et à la connaissance du volume de distribution de l'hormone traceur, véritable espion de l'hormone stable, on peut exprimer la valeur du "pool de la thyroxine stable extrathyroïdienne".

Soit (T4) = PBI en μg/l x V l

avec (T4) pool de la thyroxine extrathroïdienne en μg d'Iode lié à la T4.

Au chapitre précédent, nous avons défini un renouvellement par son taux de renouvellement journalier. Il existe en effet une relation constante entre la période biologique Tb exprimée en jours et la constante de renouvellement k.

Soit : $Tb \cdot k = 0,693$

On tire donc le taux de renouvellement journalier de la thyroxine marquée par la relation :

$k = 0,693 / Tb$ en jours

avec k en % par jour.

Puisque nous avons calculé le "pool thyroxine stable extrathyroïdienne" ou (T4) et le taux de renouvellement journalier de ce pool qui est le même que celui de l'hormone marquée utilisée comme traceur, nous pouvons déduire la quantité de thyroxine consommée par jour puisque celle-ci est consommée à la même vitesse que la thyroxine marquée. Donc la consommation journalière de thyroxine stable est égale au produit du pool thyroxine (T4) par le taux de renouvellement journalier.

Soit :

D en μg/j = (T4) en μg x k

D étant la consommation journalière en μg par jour d'I lié à la T4.

Il paraît plus adéquat d'envisager la consommation journalière de thyroxine par kilogramme de poids corporel.

Soit : d en μg/jour = D μg par jour / Poids en kilogramme.

Tels sont les divers paramètres du renouvellement.

B. DESCRIPTIONS DE LA MESURE DE LA CONSOMMATION DE TRIIODOTHYRONINE

On peut raisonner pour la triiodothyronine de la même façon que pour la thyroxine. On sélectionne les malades selon les mêmes critères que pour la mesure précédente. La saturation sera identique. On pratique aussi une prise de sang identique le premier jour. Mais les prélèvements de sang sont moins nombreux puisqu'il n'est nécessaire d'avoir des échantillons sanguins

que pour les 6 ou 7 jours qui suivent l'injection intraveineuse. La mesure de la radioactivité sérique est conduite selon les mêmes techniques. On détermine une radioactivité sérique totale et une radioactivité de l'iode organique du sérum.

La courbe de variation du taux de radioactivité, calculée sur les chiffres corrigés de la décroissance depuis le temps de l'injection, est du même type que celle de la T4-I 131. Toutefois la période d'équilibration est plus courte que celle de la thyroxine marquée. Elle est de l'ordre de 1 jour et demi. La partie droite du graphique a une pente plus rapide. Par conséquant la période biologique est en moyenne plus courte que dans le cas de la thyroxine, chez les sujets normaux. Sa valeur moyenne est de l'ordre de 3 jours.

Cela montre que le renouvellement du "pool triiodothyronine stable extrathyroïdienne" est beaucoup plus rapide que celui de la thyroxine. On détermine encore par la méthode d'extrapolation une concentration extrapolée et un volume de dilution au temps 0 de la radioactivité par litre de sérum. Le taux de consommation journalière est obtenu par la relation :

$$Tb \cdot k = 0,693$$

Habituellement le k de la T3 sera plus important que celui de la T4.

En l'absence de possibilité de déterminer le taux exact de la triiodothyronine dans la circulation sanguine, il n'est pas possible de connaître la valeur du "pool triiodothyronine extrathyroïdienne stable" pas plus que le taux de consommation journalière stable ni la consommation journalière par unité de poids pour la triiodothyronine.

Néanmoins on pourrait utiliser le PBI 127 pour déterminer des rapports de consommation entre les deux hormones. Cela n'aurait qu'une valeur indicatrice et ne reflèterait pas la quantité de T3 échangeable ni sa consommation journalière.

Nous avons ainsi étudié la méthode de mesure de la consommation des hormones thyroïdiennes que nous utilisons depuis environ deux ans au Service des Isotopes du Centre Léon Bérard. La méthode ne donne dans l'état actuel des renseignements complets que pour la thyroxine. En l'absence de la connaissance du taux de triiodothyronine du sang, on ne peut obtenir avec la T3-1 131 tous les paramètres de l'étude de son renouvellement.

CHAPITRE CINQUIEME

AUTRES METHODES DE MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME

A. METHODE DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL DE LA T4 et DE LA T3 RADIOACTIVES

I - généralités

II - principes de la méthode

III - formulation mathématique

1) les symboles utilisés

2) calcul du pool extrathyroïdien avant toute élimination urinaire et fécale

3) calcul du pool extrathyroïdien après que la T4 ait été éliminée dans les fèces et les urines

a) détermination de l'élimination urinaire

b) détermination de l'élimination fécale.

4) détermination du taux de dégradation de T4.

a) taux de turnover

b) taux journalier de dégradation hormonale H.

c) autres mesures supplémentaires.

IV - Résultats

V - Applications à l'étude de la consommation de la T3.

B. METHODE MIXTE D'EXTRAPOLATION ET DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL.

Chapitre Cinquième

AUTRES METHODES DE MESURE DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME.

La méthode dite d'extrapolation n'est pas la seule à avoir été proposée pour mesurer la consommation des hormones thyroïdiennes par l'organisme. Nous décrirons deux autres techniques dont nous n'avons pas directement l'expérience mais qui présentent un réel intérêt à titre de vérification de la méthode d'extrapolation.

A. METHODE DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL DE LA T3 et DE LA T4 RADIOACTIVES.

I - Généralités et principes de la méthode.

ODDIE, FISCHER et ROGERS (56) ont publié une méthode de comptage total de la thyroxine marquée. Le taux de dégradation métabolique de la thyroxine marquée à l'iode 131 doit pouvoir être déterminé en déduisant la radioactivité fécale, urinaire et thyroïdienne de la radioactivité hormonale marquée dans le corps entier par mesures externes réalisées "in vivo" sur tout le corps et au niveau de la thyroïde, ce qui permet d'éviter de prélever de trop nombreux échantillons sanguins.

On considère une dose-test de thyroxine marquée administrée au sujet par voie orale ou intraveineuse au temps 0. Le comptage total du malade réalisé immédiatement après l'injection est défini comme correspondant à 100 % de la dose de radioactivité administrée. Pour les mesures ultérieures on pratique les corrections de décroissance et de sensibilité de comptage par rapport à une source de référence d'iode 131 qui est mesurée à chaque fois.

On détermine ensuite la quantité d'iode 131 extrathyroïdien restant à partir du comptage corporel total journalier et du comptage thyroïdien réalisé avec une sonde à collimateur.

Cet iode 131 extrathyroïdien comprend aussi le produit marqué retenu dans les fèces au moment du comptage. Il est nécessaire de connaître alors la fraction hormonale éliminée dans les fèces et le temps correspondant à la collection des matières radioactives, de façon à préciser la radioactivité extrathyroïdienne véritable.

Il faut également connaître la quantité d'iode 131 minéral qui se trouve éliminée dans les urines au cours des 72 heures suivant l'administration du traceur.

II - Protocole de la méthode.

Les auteurs de la méthode ont utilisé la radiothyroxine à l'iode 131 marquée en 3' et 5', c'est-à-dire de la thyroxine synthétique, ainsi que de la thyroxine qualifiée de "biologique" marquée en 3, 5, 3' et 5', préparée chez les lapines par administration intrapéritonéale de 2 mCi de NaI^{131} et sacrifiées 4 jours plus tard. Les thyroïdes des animaux ont été traitées et on a recueilli l'extrait thyroïdien qui, par la suite, a été administré en suspension avec du bicarbonate de sodium. Pour une activité de 40 μCi d' I 131 hormonal, la préparation représente un poids de 48 μg de thyroxine.

Le temps de l'administration de la dose est pris comme $t = 0$. On compte la radioactivité totale au cours de la première demi-heure pour déterminer X_0, puis à $t = 4$ heures pour obtenir Xe puis tous les jours pendant 7 jours. A chaque examen, le malade est compté 4 fois pendant 3,3 ou 6,6 minutes en décubitus dorsal et ventral. Les fèces sont prélevées tous les jours pendant 7 jours. On détermine la radioactivité de chaque échantillon par rapport à la source de référence R.

L'appareil utilisé est un détecteur à comptage total constitué d'un cristal de Na I activé au thallium, de 8 pouces de diamètre et de 4 pouces d'épaisseur, placé à 52 pouces (1 m 30) au-dessus du malade. On travaille sur le photopic de 364 KeV de l'iode 131.

III - FORMULATION MATHEMATIQUE

1) Les symboles utilisés

A_o impulsions/min-μCi	Sensibilité de comptage dans les canaux pré-sélectionnés du spectromètre du compteur corporel total au temps 0, après l'injection et après mélange avec le sang circulant.
A_B impulsions/min-μCi	Sensibilité de comptage après que le produit à l'iode 131 se soit distribué uniformément dans l'organisme mais avant toute perte radioactive par les fèces ou les urines.
A_R impulsions/min-μCi	Sensibilité de comptage pour l'iode 131 dans la source de référence comptée dans son conditionnement.
A_G impulsions/min-μCi	Sensibilité de comptage pour la glande thyroïde lors des mesures de tout l'organisme.
B μg/100 ml	Taux de l'iode stable lié aux protéines (PBI 127).
d μCi	Dose nette d'iode 131 administrée au malade.
b jour^{-1}	Taux de disparition fractionné de l'iode 131 du pool marqué.
do	Fraction absorbée de la dose nette d au temps $t = 0$
E	Fraction de d passée dans les fèces jusqu'au temps t ; y compris les matières contenues dans le corps.
f	Fraction de l'hormone totale excrétée dans les fèces sans qu'il y ait de libération de l'iode.
F	Fraction de d passée dans les fèces jusqu'au temps t , y compris les fèces retenues dans le corps.

G	Fraction de d qui se trouve dans la thyroïde au temps t en jours après l'administration du produit marqué.
H μg/jour $^{-1}$	Sécrétion hormonale totale d'iode 127.
k1 min $^{-1}$	Fraction du pool iodé extrathyroïdien épurée par la thyroïde par minute.
k2 min $^{-1}$	Fraction du pool iodé extrathyroïdien épurée par les reins par minute.
m	contaminant en iodure I^- 131 de la thyroxine marquée exprimée en fraction de la dose ingérée.
P	fraction de d restant sous forme d'hormone marquée dans le pool extrathyroïdien au temps t .
p	fraction de la dose d'iode 131 par ml de plasma au temps t .
T/ jour	intervalle de temps entre le passage de l'iode 131 au niveau des fèces et la première collection des matières.
V ml	volume extrathyroïdien de distribution de la T4 marquée à l'iode 131.
W	fraction de d restant dans le corps au temps t .
X	rapport des comptages nets du malade à ceux de la source de référence R dans les conditions du comptage corporel total.

2) Calcul du pool extrathyroïdien avant toute élimination urinaire et fécale.

Si le malade, la source de référence R et le mouvement propre sont déterminés en même temps, on pratique les corrections automatiques de décroissance radioactive et de déviation de sensibilité du système de comptage, à condition que ces comptages soient exprimés par rapport à R.

Ce rapport X aura les valeurs suivantes :

au temps 0 $$X_0 = \frac{A_0 \; d}{A_R \; R} \qquad (1)$$

Quant le comptage corporel total est stabilisé, avant que ne se soit produit de transfert appréciable de l'iode 131 à la thyroïde ou qu'il n'y ait eu de pertes urinaires, ou fécales, on peut écrire au temps e =

$$X_e = A_B \cdot d / A_R \cdot R \qquad (2)$$

Aux autres temps t par la suite :

$$X_t = \frac{\left[A_B \quad (W-G) \quad A_G G\right] d}{A_R \; R} \qquad (3)$$

En divisant (2) par (1) il vient :

$$X_e / X_0 = A_B / A_0 \qquad (4)$$

et en divisant (3) par (2) on aura :

$$X_t / X_e = (W-G) \quad (A_G / A_B) \; G. \qquad (5)$$

Enfin à partir de (4) et de (5) :

$$W-G = (A_0 / A_B) \; (X_t / X_0) - (A_G / A_B) \; G. \qquad (6)$$

On peut déterminer les facteurs de sensibilité A_0 , A_B et A_G par comptage d'une série de malades à des temps choisis après une dose d'iode 131 sous forme de thyroxine, de T3 ou d'iode.

X_t / X_0 est trouvé à partir des comptages totaux et G à partir des comptages effectués avec un équipement à fixation d'iode 131 bien collimaté.

Ainsi W - G sera alors déterminé.

3) Calcul du pool extrathyroïdien après que la T4 ait été éliminée dans les fèces et les urines.

La dose de T4 marquée administrée peut contenir une petite quantité d'iode 131 sous forme d'iodure. Ce produit sera fixé par la thyroïde et passera dans l'urine dès le premier jour, intervenant alors dans la fraction thyroïdienne et la fraction rénale proportionnellement à k_1 et à k_2 . En pratique, la fraction de la dose circulant sous forme d'iode dégradé est très faible comparativement au contenu des autres compartiments métaboliques et peut être négligée. L'iode 131 organique dégradé est rapidement réparti entre la thyroïde et les reins proportionnellement à k_1 et à k_2 . Les auteurs de cette méthode considèrent qu'il n'y a qu'une très faible quantité de l'iode radioactif qui soit "recyclé" et qui quitte la thyroïde sous forme d'hormone recyclée au cours de la très courte période d'étude.

Pour des temps $t \leq T$ mais après qu'une fraction non absorbée de la dose ait quitté le corps pour passer dans les fèces, la radioactivité corporelle totale sera exprimée de la façon suivante :

$$W = P + G + \int_0^t (dF/dt)\, dt. \qquad (7)$$

De façon similaire, pour des temps $t > T$ et après que la fraction non absorbée ait quitté le corps, la radioactivité corporelle totale sera exprimable par :

$$W = P + G + \int_{t-T}^t (dF/dt)\, dt. \qquad (8)$$

Par définition le taux de l'excrétion fécale est alors :

$$dF/dt = fbP \qquad (9)$$

La fraction P de thyroxine marquée du pool extrathyroïdien diminue d'une façon exponentielle à partir de la valeur initiale (1-m) pour une dose intraveineuse et (1-m) do pour une dose orale, de telle sorte que :

$$P = (1-m)\ do\ e^{-bt}. \qquad (10)$$

A partir de (9) et de (10) on écrit :

$$\int_0^t (dF/dt)\,dt = (1-m)\ fdo\ (1-e^{-bt}) \qquad (11)$$

et $$\int_{t-T}^t (dF/dt)\,dt = (1-m)\ fbdo \int_{t-T}^t e^{-bt}\ dt.$$

$$= (1-m)\ fdo\ e^{-bt}\ (e^{-bT}-1) \qquad (11\ b)$$

Pour $t \geq 1$ jour après que l'iode contaminant ait été éliminé par la thyroïde et les reins, la fraction thyroïdienne et la fraction rénale sont données par :

$$G = \frac{k_1\ do}{k_1 + k_2} \left[m + (1-m)(1-f)(1-e^{-bt}) \right] \qquad (12)$$

$$E = \frac{k_2\ do}{k_1 + k_2} \left[m + (1-m)(1-f)(1-e^{-bt}) \right] \qquad (13)$$

A partir de (8) (10) (11b) et (12) il vient :

$$W-G = \left[1 + f(e^{-bt}-1)\right] (1-m)\ do\ e^{-bt} \qquad (14)$$

a - <u>Détermination de l'élimination urinaire.</u>

Si l'on dispose des mesures de la radioactivité urinaire portant sur les urines

séparées des 3 premiers jours, respectivement ΔE_1, ΔE_2 et ΔE_3, on peut tirer la valeur de m de l'équation (13) =

$$m = \left[\Delta E_1 - \frac{\Delta E_2 + \Delta E_3}{e^{-b} \ (1 - e^{-b})} \right] \frac{(k_1 + k_2)}{k_2 \ do} \qquad (15)$$

Si k_1 et k_2 ne sont pas mesurés, k peut être apprécié à partir de (15) avec une précision suffisante par l'approximation :

$$\frac{k_1 + k_2}{k_2} = \frac{G_3 + E_3}{E_3} \qquad (16)$$

(C'est-à-dire les valeurs au temps t = 3 jours) en posant do = 1 pour une dose intraveineuse, ou do = 0,7 pour une dose orale.

b - Détermination de l'élimination par les fèces.

Si l'on a pu conserver toutes les matières jusqu'au temps ou P est tombé à une valeur très basse, la fraction fécale f peut être calculée à partir de

$$f = \frac{F}{E + F + G} \qquad (17a)$$

et la durée T peut être calculée à partir de l'intervalle qui s'est écoulé jusqu'à ce qu'une radioactivité appréciable apparaisse dans les fèces après une dose intraveineuse. D'autre part quand on connaît T on peut rouver f après une dose intraveineuse, à partir des fèces pendant une période t plus limitée et si l'on applique alors l'équation (11a) il viendra :

$$f = \frac{F'}{(1-m) \ \left[1 - e^{-b} \ (t - T)\right]} \qquad (17\ b)$$

dans laquelle F' est la fraction de la dose dans les fèces jusqu'au temps t. Si l'on n'a pas pu collecter les matières, il faut donc déterminer f et T pour résoudre l'équation (14).

4) Détermination du taux de dégradation de thyroxine

On peut utiliser l'équation (6) pour calculer W-G à partir des valeurs observées de X et de G. En portant sur papier, le logarithme népérien de W-G en fonction de t ou en utilisant la méthode des plus petits carrés, la meilleure ligne de régression donnera les résultats.

A partir de l'équation (14), la pente de cette ligne donnera la valeur du taux de dégradation b et le point a d'intersection avec l'axe du temps 0 représente :

$$a = \ln \left[\left\{ 1 + f\,(e^{-bt} - 1) \right\} (1-m)\, do \right] \qquad (18)$$

Il n'est pas nécessaire de connaître les points pour lesquels $t \leq T$ dans cette détermination.

La fraction absorbée do d'une dose orale est déduite de l'équation (18) quand les autres variables sont connues.

Dans le cas des études sur la thyroxine dans lequel on considère que le PBI chimique représente la thyroxine seule et non la triiodothyronine, le taux de sécrétion total journalier est donné par :

$$H = bBV / 100 \ \mu g/jour \qquad (19)$$

dans lequel

$$V = P / p = \frac{(1-m)\ do\ e^{-bt}}{p} \qquad (20)$$

Pour trouver H, la valeur de p doit être connue à partir de la détermination de la radioactivité d'un échantillon de plasma recueilli 2 ou 3 jours après l'administration de la dose-test.

Résumé des observations nécessaires en pratique de routine.

Après calibration initiale de l'équipement de comptage de telle sorte que les constantes de l'équation (6) soient connues, on peut proposer les mesures suivantes.

a. Taux de turnover b

On compte la thyroïde G et le corps total W tous les jours pendant 7 jours après une dose orale ou intraveineuse de radiothyroxine.

On trouve le taux de turnover b à partir de la pente de la ligne de régression de ln (W-G) en fonction de t en utilisant les équations (6) et (14).

b. Taux journalier de dégradation hormonale H.

On procède comme en a, de préférence après une dose intraveineuse. On prélève du sang 2 ou 3 jours après l'administration de la dose pour déterminer la radioactivité plasmatique et le PBI 127. On utilise les équations (10) (14) et (20) pour trouver V et l'équation (19) pour trouver H. Il est donc nécessaire de connaître m, f, et T.

c. autres mesures supplémentaires.

On peut déterminer l'iodure contaminant m à partir des urines de 24 heures pendant les 3 premiers jours et en appliquant les équations (15) et (16).

Pour les constantes fécales, il faut obtenir les matières pendant au moins 4 jours après la prise du produit, puis appliquer les équations (17a) et (17b). L'absorption fonctionnelle d'une dose orale est calculée à partir de l'équation (18) en établissant des moyennes pour f et T.

IV - Résultats

On a trouvé qu'au bout de 3 ou 4 heures après l'injection, la sensibilité A_B pour la thyroxine était, en moyenne 2 % plus élevé que A_0 , c'est-à-dire une différence de signification douteuse. ($p = 0,06$).

En pratique, les résultats obtenus par cette méthode sont relativement comparables aux résultats de la méthode dite d'extrapolation si bien que l'une peut servir à confirmer l'autre.

Il est évident que cette dernière méthode est finalement beaucoup plus complexe et à notre avis, conduit à augmenter les possibilités d'erreur en cherchant une précision théorique plus grande.

V - Application à l'étude de la consommation de triiodothyronine

Cette méthode décrite de façon extensive pour la thyroxine marquée à l'iode 131 est aussi applicable à la triiodothyronine marquée. FISCHER et ODDIE (22) ont montré que les taux d'absorption et de dégradation de la T3-I^{131} pouvaient être mesurés dans l'organisme humain par les méthodes de comptage corporel total décrites précédemment pour la T4. Les résultats obtenus chez 18 sujets euthyroïdiens peuvent être interprétés de la façon suivante.

Il existe une importante différence dans le rapport de la sensibilité de comptage de 0 et de 4 heures pour la T3 par rapport à la T4, ce qui suggère une distribution spatiale différente pour les deux hormones dans le corps au cours de cette période.

La variation de la sensibilité de comptage de la T3 par rapport au poids du corps est semblable à ce qui a été trouvé pour la T4. Environ 85 % de la dose administrée par voie orale était effectivement absorbée. Le taux de dégradation de la T3 est semblable après administration orale ou intraveineuse. Cependant il semble que lors d'une administration orale il faille attendre un certain temps avant qu'apparaisse une dégradation de la T3. Ceci a été attribué à la sequestration hépatique temporaire de la dose orale. Les valeurs de l'excrétion fécale de la T3 et du temps d'élimination fécale sont semblables à celles trouvées pour la thyroxine. Le taux moyen de dégradation de la T3 (b $jour^{-1}$) après administration intraveineuse est de 0,53 correspondant à une valeur de 0,11 pour la T4. Le volume apparent de distribution de la T3 était de 31 litres alors qu'il est de 9,5 litres pour la T4.

En pratique, on obtient les résultats qui peuvent être avantageusement comparés à ceux de la mesure globale de la T4.

B. METHODE MIXTE D'EXTRAPOLATION ET DE COMPTAGE CORPOREL TOTAL.

Des auteurs Japonais, INADA, KOSHIYAMA, TORIZUKA, AKAGI et MIYAKE (52) ont proposé d'étudier le renouvellement de la thyroxine en associant la méthode d'extrapolation de la concentration de la L-thyroxine marquée à l'iode 131 et la méthode de comptage corporel total.

Ils administrent à une série de malades de la radiothyroxine de pureté radiochimique sensiblement identique à celle que nous utilisons nous-mêmes. Ils diluent 80 µCi de produit (soit 3 à 5 µg de L-thyroxine) dans 10 ml d'une solution isotonique et pratiquent l'injection intraveineuse. Ils mesurent la radioactivité sanguine dans la suite de l'injection à des temps variables, 10 minutes, 1 heure, 3 heures, et 6 heures puis tous les jours pendant 6 à 14 jours. Ils collectent les urines et les fèces quotidiennement pendant la durée du test. Ils calculent la radioactivité ainsi éliminée et le pourcentage de la dose administrée réellement absorbée par l'organisme.

Par des mesures externes pratiquées 1 heure, 3 heures, 6 heures et quotidiennement pendant 10 à 14 jours, ils obtiennent la radioactivité au niveau du cou, de la cuisse et du foie grâce à un compteur à scintillation placé directement à 30 cm des organes à mesurer.

En même temps, un "aliquot radioactif" représentant un pourcentage connu de la radioactivité administrée est ensuite mesuré dans les mêmes conditions, au même moment.

En résumé, ils mènent de front la conduite des deux méthodes de mesure. L'intérêt essentiel repose dans la comparaison des résultats obtenus sur un même malade, au même temps de son évolution en utilisant deux méthodes différentes, ce qui permet de les comparer et de les vérifier l'une par l'autre.

Les auteurs ont étudié ainsi dix personnes en bonne santé, 8 malades présentant une hyperthyroïdie non traitée, deux goitres simples et 6 hypothyroïdies. Le diagnostic étant établi en se basant sur le tableau clinique, le taux du métabolisme de base, le taux de la fixation thyroïdienne de l'iode 131 et l'iodémie protidique (PBI 127).

Il semble qu'il n'existe pas de différence significative dans les résultats obtenus pour l'étude des valeurs du taux de dégradation journalière de la thyroxine chez des sujets jeunes ou d'âge moyen en utilisant les deux méthodes.

Mais dans le cas des malades présentant une hyperthyroïdie, il est apparu que les résultats étaient significativement plus élevés dans la méthode de comptage total que ceux obtenus par la méthode d'extrapolation, chez les mêmes malades.

Chez les sujets normaux de plus de 70 ans, les résultats obtenus avec les deux méthodes sont sensiblement différents. C'est ainsi que le taux de dégradation journalière de thyroxine est en moyenne, par la méthode de comptage total de 60%. de la valeur obtenue avec la méthode d'extrapolation.

En conclusion, on peut tenir les deux méthodes pour sensiblement équivalentes et très intéressantes par leur possibilité d'association et de contrôle réciproque. Mais la méthode d'extrapolation nous paraît de beaucoup la plus praticable.

CHAPITRE SIXIEME - RESULTATS

A. RESULTATS DES AUTRES AUTEURS

- Etats hypermétaboliques
- Etats hypométaboliques

B. RESULTATS PERSONNELS

- Série étudiée avec la T3 I 131.
- Série étudiée avec la T4 I 131.

Chapitre Sixième

RESULTATS DES MESURES DE LA CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES PAR L'ORGANISME HUMAIN

Avant d'envisager les résultats de nos travaux, nous donnerons avec quelques détails ceux déjà publiés par un certain nombre d'auteurs qui se sont intéressés au même problème. Nous avons remarqué qu'il était nécessaire de faire quelques réserves sur la similitude des séries étudiées.

Nous passerons ensuite en revue les divers résultats de nos propres séries pour lesquelles s'imposent certaines précisions sur l'état clinique et l'évolution des malades sur qui ces mesures ont été pratiquées.

A. RESULTATS DES AUTRES AUTEURS

STERLING et CHODOS (76) qui avaient les premiers proposé la méthode de mesure de la consommation ont publié leurs résultats en 1956, à propos d'une série de 11 malades.

PARAMETRES	EUTHYROIDIE	HYPERTHYROIDIE	HYPOTHYROIDIE
Pool iodé hormonal extrathyr.	488 ± 86 µg	1137 ± 183 µg	244 ± 64 µg
Taux de renouvellement en %	10,5 ± 1,1 %	16,9 ± 5 %	7,3 ± 1 %
Consommation journ. de T4	51 ± 9 µg	197 ± 35 µg	18 ± 4 µg

BERSON et YALOW (5) ont publié leurs travaux portant sur l'étude de la consommation d'hormone thyroïdienne marquée à l'iode 131 par voie endogène (après absorption d'une dose

d'iode 131 et appréciation du bilan des pertes radioactives.)

PARAMETRES	HYPOTHYROIDIE	EUTHYROIDIE	HYPERTHYROIDIE
Volume de distribution en l.	8,3 l.	9,1 l.	11,7 l.
en % du poids du corps.	10,3 %	12,1 %	20,6 %
Pool d'iode thyr. extrathyroïdien	148 µg	618 µg	1310 µg
Taux de renouvellement en % par j.	9,76 %	12,4 %	22 %
Consommation de T4 par jour.	13 µg/j	68 µg/j	258 µg/j

INGBAR et FREINKEL (37) dans leur série portant sur des sujets euthyroïdiens, hyper- et hypothyroïdiens dont le diagnostic avait été établi grâce aux divers examens classiques de la fonction thyroïdienne, ont utilisé la thyroxine marquée à l'iode 131 administrée par voie intraveineuse. Leurs résultats peuvent être résumés sous la forme du tableau ci-dessous.

PARAMETRES	NORMAL	HYPERTHYROIDIE	HYPOTHYROIDIE
Volume de distribution en litres	9,4 ± 2 l	9,1 ± 3,5 l	7,5 ± 0,6 l
Taux de renouvellement en % / Jour	10,56 ± 0,9	24,3 ± 5,5	9,8 ± 1,3
Consommation journalière de T4	53,6 ± 16,5 µg	359 ± 150 µg	10,7 ± 4,8 µg
Pool iodé thyr. extrathyroïdien	508 ± 146 µg	1544 ± 670 µg	107 ± 33 µg
Production journalière de T4	57,9 ± 17,5 µg	820 ± 248 µg	0 ± 53 µg

FRIIS (23) en 1958 publie ses résultats après avoir étudié de la même façon, la consommation de thyroxine par l'organisme.

PARAMETRES	NORMAUX	HYPERTHYROIDIE	HYPOTHYROIDIE
Période biologique en jours	8 jours	4,1 j.	10 j.
Vol. de distribution en litres	21 l.	20,2 l.	20 l.
Pool iodé hormonal extrathyr.	991 µg.	2947 µg	300 µg
consommation journalière de T4.	85 µg.	568 µg.	20 µg.

Enfin KLEIN (39) s'est limité à l'étude des euthyroïdiens et des hyperthyroïdiens et propose les chiffres suivants :

PARAMETRES	EUTHYROIDIE	HYPERTHYROIDIE
Période biologique en jours.	5,4 ± 1,1 j.	2,7 j.
Pool iodé hormonal extrathyroïdien	603 ± 200 µg	2150 µg
Consommation journalière de T4	81 ± 38 µg	547 µg
Taux de renouvellement journalier	13,5 2,6 %	25,5 %

Si nous examinons les divers chiffres publiés ci-dessus, on peut à la fois constater la convergence de certains d'entre eux, tels que ceux de la consommation journalière ou bien

encore le pool iodé hormonal extrathyroïdien, et les importantes différences en particulier en ce qui concerne la période biologique, le volume de distribution, et la concentration extrapolée.

A ce sujet, nous ne retiendrons que les chiffres convergents et nous verrons par la suite que les chiffres un peu divergents obtenus pour un même paramètre par divers auteurs sont tout à fait compréhensibles et ne font pas douter pour autant de la valeur de la méthode.

Nous pouvons donc retenir à la lumière des résultats précédents que la valeur moyenne du pool iodé hormonal extrathyroïdien. (T4) selon notre nomenclature est constant pour les divers auteurs :

Chez le sujet euthyroïdien :

618
508 ± 146
488 ± 86
603 ± 200

Par conséquent, nous retiendrons comme chiffres extrêmes pour les euthyroïdiens entre 500 et 900 µg pour (T4).

Chez le sujet hyperthyroïdien :

1310
1544 ± 670
2947
1137 ± 183
2150

Nous admettrons donc comme valeur correspondant à une hyperthyroïdie toute valeur supérieure à 1200 µg. Dans cette classe, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 3000 µg.

Chez le sujet hypothyroïdien : 148
107 ± 33
300
244 ± 64

En dessous de 300 µg , la valeur de (T4) est à mettre sur le compte de l'hypothyroïdie.

Si nous envisageons maintenant le taux de renouvellement quotidien en % de la thyroxine marquée, exprimé sous la forme de k dans notre nomenclature nous relevons les valeurs suivantes :

Chez l'euthyroïdien :

les valeurs sont 12,4 %
10,5 % ± 1,1
13,5 % ± 2,6

avec une valeur moyenne de 12 %.

Chez l'hyperthyroïdien :

nous aurons 25,5 %
17 %
22 %

soit une valeur moyenne de 20 % environ ou plus.

Chez l'hypothyroïdien :

la valeur moyenne sera inférieure à 6 %.

La consommation journalière d'iode thyroxinien exprimée en µg d'iode par jour, et par le sigle D dans notre nomenclature donne les valeurs suivantes :

Chez l'euthyroïdien : 68
53,6 ± 16,5
85
51 ± 9
81 ± 38

avec une valeur moyenne comprise entre 50 et 90 µg.

Chez l'hyperthyroïdien : 256
359 ± 150
568
197 ± 35
547

avec une valeur moyenne comprise entre 200 et 600 µg mais des chiffres supérieurs peuvent être rencontrés.

Chez l'hypothyroïdien : 13
10,7 ± 4,8
20,7
18 ± 4

les valeurs inférieures à 30 µg signant à coup sûr l'hypothyroïdie.

Etats Hypermétaboliques

KURLAND et COLL.. (42) se sont attachés à expertiser 28 sujets euthyroïdiens présentant des troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation auriculaire et 11 malades présentant une tachycardie paroxystique. Ils ont étudié successivement le PBI 127, le taux de métabolisme de base et la fixation thyroïdienne de l'iode 131, tous examens dont les valeurs se trouvaient dans les limites de l'euthyroïdie classique. Ils ont ensuite déterminé la période de disparition de la radioactivité sérique de la thyroxine marquée à l'iode 131 chez ces malades, puis les divers paramètres du renouvellement. Les valeurs de la période de disparition (Biologique) se trouvaient comprises entre 4,1 et 6,8 jours avec une moyenne de 5,74 jours, ce qui constituait une différence significative avec les valeurs recueillis chez un groupe de contrôle dont la moyenne de la période de disparition était de 8 jours environ. Les taux de dégradation journalière de la thyroxine variaient de 52 à 126 µg par jour, ce qui constituait une autre différence significative avec les valeurs rencontrées chez les sujets normaux, qui allaient de 36 à 61 µg dans le groupe de contrôle.

Pour les auteurs, il existe bien une entité biologique et clinique qualifiée d' "hypermétabolisme non hyperthyroïdien" caractérisé par des tests thyroïdiens classiques aux limites supérieures de la normale sans qu'il soit question d'hyperthyroïdie en aucune façon et par une augmentation de la consommation de la thyroxine dans l'organisme. Il est à noter que cette consommation est loin d'atteindre les valeurs rencontrées dans l'hyperthyroïdie.

Après une cure d'iodure de potassium, 5 de ces malades hypermétaboliques ont présenté des chiffres normaux au cours d'une nouvelle détermination de la consommation de la thyroxine.

Si l'on analyse l'histoire clinique des malades expertisés, il s'agissait pour l'essentiel de malades présentant une fibrillation auriculaire ancienne ou bien une fibril-

lation paroxystique ou bien encore une tachycardie paroxystique.

Par cette étude les auteurs ont bien mis en évidence la réalité de certains états hypermétaboliques non hyperthyroïdiens dans lesquels les paramètres du renouvellement des hormones marquées sont supérieurs à ceux des sujets normaux de contrôle. Mais ce type de phénomène a aussi été observé dans d'autres états hypermétaboliques non endocriniens tels que l'infection rénale ou la leucémie.

Expérimentalement, on a pu noter chez l'animal une augmentation des taux de disparition de la thyroxine après un stress chirurgical ou autre. Pour expliquer de tels états, on a fait appel à diverses hypothèses. Pour certains auteurs qui se basent sur le fait qu'il existe fréquemment en même temps, des modifications des affinités relatives plasma-tissu pour les hormones thyroïdiennes comme cela est prouvé par le test de fixation de la T3 - I 131 sur les globules rouges, il s'agirait d'une augmentation d'avidité des tissus pour les hormones thyroïdiennes mais cela n'expliquerait pas pourquoi il n'en résulte pas une véritable hyperthyroïdie mais seulement une affection cardiaque. On envisage alors une hypothèse supplémentaire consistant à faire intervenir des facteurs locaux altérant le métabolisme myocardique et qui se combineraient avec les influences nerveuses et hormonales.

Les études expérimentales faites chez l'animal sont malheureusement contradictoires et ne contribuent pas à nous éclairer. En clinique, on peut mettre en relation les faits précédents avec l'observation suivante : au cours d'une surcharge en thyroxine synthétique, le malade se plaint fréquemment de palpitations et de troubles cardio-vasculaires divers avant que n'apparaisse une élévation du métabolisme basal. Il peut s'agir alors de la réponse du myocarde à la médication hormonale.

Dans d'autres états pathologiques ayant une certaine durée, comme par exemple une fièvre au long cours (87), on constate une augmentation de la consommation de la thyroxine journalière, sans que les paramètres thyroïdiens classiques ne soient perturbés. Il faut donc bien admettre là encore l'existence d'un état hypermétabolique non endocrinien transitoire.

Etats Hypométaboliques

Après s'être attaché à étudier les paramètres du renouvellement de la thyroxine marquée injectée par voie intraveineuse dans les états hypermétaboliques, KURLAND et COLL.. (41) ont

défini des états d'hypométabolisme euthyroïdien caractérisés par un taux de métabolisme de base inférieur à -20 % associé à des troubles cliniques suggérant l'hypothyroïdie fruste sans modifications des paramètres classiques de la fonction thyroïdienne (PBI 127, fixation de l'iode 131 par la thyroïde, cartographie thyroïdienne.) Ils ont étudié chez des malades de ce type les anomalies du renouvellement de la thyroxine marquée et administrée par voie intraveineuse.

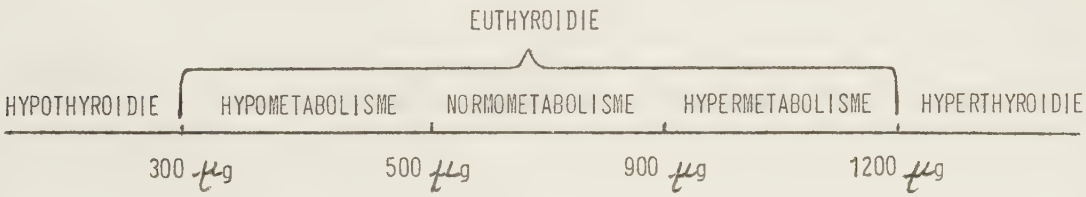
13 malades hypométaboliques euthyroïdiens ont été étudiés. Les résultats de l'examen sont caractérisés par des chiffres du taux de renouvellement journalier assez bas (8,5 % en moyenne) et une consommation journalière de thyroxine inférieure à 50 µg d'iode lié à la thyroxine. Les valeurs du Pool iodé thyroxinien extrathyroïdien sont également basses.

On peut donc admettre qu'il existe aussi des états hypométaboliques euthyroïdiens caractérisés par une fonction hormonale thyroïdienne normale et par un trouble périphérique avec ralentissement de la consommation de l'hormone et diminution de l'affinité des tissus de l'organisme pour celle-ci.

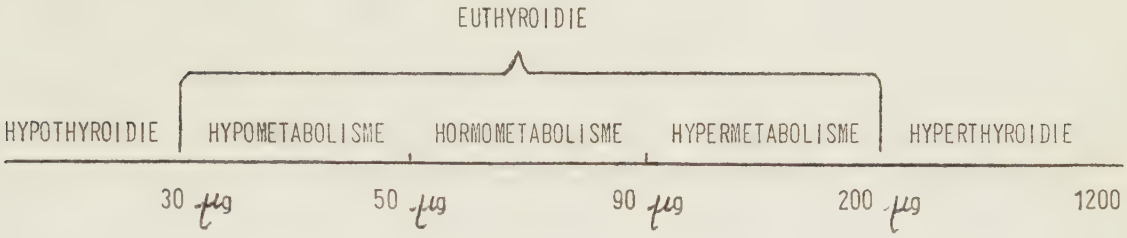
On se trouve en face d'une situation identique dans le cas du myxoedème primitif et du panhypopituitarisme. Dans les insuffisances testiculaires, il semble que cela puisse être également observé.

A titre de vérification thérapeutique, il existe une excellente réponse de l'état d'hypométabolisme euthyroïdien au traitement par la triiodothyronine. En effet, lorsqu'on répète, après une cure par cette hormone, l'étude du métabolisme de la T4 marquée, on obtient alors des chiffres normaux pour tous les paramètres.

En reprenant nos résultats, paramètre par paramètre, et en envisageant d'abord le pool (T4), nous pouvons schématiser comme il suit :



Pour la consommation journalière de T4, soit D en µg par jour :



La simple observation des diagrammes précédents montre qu'il existe des zones intermédiaires entre les valeurs de l'euthyroïdie classique, l'hypothyroïdie d'une part et l'hyperthyroïdie d'autre part.

On a pu envisager alors d'appeler "état hypométabolisme" et "état hypermétabolique" les valeurs extrêmes de la zone d'euthyroïdie.

A titre de mise au point, nous envisagerons pour terminer sous forme d'une tableau récapitulatif les valeurs moyennes rencontrées au cours des divers états thyroïdiens dont nous avons parlé jusqu'ici. Les chiffres donnés au tableau VIII ne doivent toutefois pas être considérés comme absolus et nous pensons que certaines divergences dans la séquence des paramètres d'un sujet peuvent s'expliquer par des mécanismes de compensation et de correction sur lesquels nous ne pouvons pas nous pencher ici.

PARAMETRES	HYPERTHYROIDIE	HYPERMETABOLISME EUTHYROIDIEN	NORMOMETABOLISME EUTHYROIDIEN	HYPOMETABOLISME EUTHYROIDIEN	HYPOTHYROIDIE
P B I 127	> 100 µg	80 < x < 100 µg	40 < x < 60 µg	20 < x < 60 µg	< 20 µg
T B	> 6 j.	6 < x < 7 j.	# 7 j.	7 < x < 10 j.	> 10 j.
[T4]	> 1200 µg	900 < x < 1200 µg	500 < x < 900 µg	300 < x < 500	< 300 µg
k	> 12 %	10 < x < 12 %	# 10 %	6 < x < 10 %	< 6 %
D	> 200 µg	90 < x < 200 µg	50 < x < 90 µg	20 < x < 50 µg	< 20 µg
d	> 2 µg	1 < x < 2 µg	0,6 < x < 1 µg	0,3 < x < 0,6 µg	< 0,3 µg

TABLEAU VIII - RECAPITULATIF DES DIVERS PARAMETRES DANS LES ETATS THYROIDIENS

B. RESULTATS PERSONNELS

Nous nous sommes placés dans ce cadre des états hypo et hypermétaboliques pour étudier, au Laboratoire des Isotopes du Centre Léon Bérard, certaines affections cancéreuses et en particulier l'hormono-dépendance du cancer du sein. De nombreuses observations cliniques publiées depuis une trentaine d'années avaient souligné la corrélation existant entre certaines phases de l'évolution d'un cancer mammaire et des épisodes pathologiques de l'activité thyroïdienne (11, 13, 14). Ces faits étonnants ont conduit les chercheurs à étudier de façon précise la fonction thyroïdienne au cours de l'évolution des cancers. (2, 3, 7, 8, 9, 12, 15, 18, 46, 47, 58, 73).

De nombreux travaux tant cliniques qu'expérimentaux ont été publiés à ce jour. Leurs conclusions ne sont pas univoques et dans le cas des rapports de l'activité thyroïdienne et des cancers mammaires, si certains auteurs admettent une modification des tests classiques de la fonction thyroïdienne dans le sens d'une baisse de l'activité de cette fonction, d'autres à la lumière de leur expérience soutiennent la théorie contraire. Pour notre part, les travaux poursuivis depuis plusieurs années au laboratoire des Isotopes (2, 15, 58) sont plutôt en faveur d'un état hypermétabolique transitoire survenant au cours des phases évolutives de la maladie cancéreuse.

ORIOL (58) dans son étude portant sur 59 cas de cancers du sein évolutifs, avec un groupe témoin comprenant 156 sujets euthyroïdiens examinés dans les mêmes conditions techniques a pu conclure en cas de cancer évolutif à une hyperactivité thyroïdienne que l'on ne retrouverait pas en cas de stabilisation. Ce travail a porté essentiellement sur les paramètres classiques de la fonction thyroïdienne. Dans ces conditions, le seul paramètre présentant des valeurs plus élevées a été l'iodémie protidique qu'il s'agisse de l'I 131 ou de l'I 127. Cela n'est d'ailleurs pas un caractère spécifique du cancer du sein et peut se retrouver dans les autres états cancéreux.

Nous attachons un intérêt tout particulier à la valeur du taux de l'iodémie protidique qui traduit de façon étroite la sécrétion hormonale par la glande thyroïde et qui chez le sujet normal devrait toujours varier dans le même sens que les paramètres du renouvellement et de la consommation des hormones thyroïdiennes.

Deux hypothèses peuvent permettre d'expliquer en partie le syndrôme d'hyperactivité thyroïdienne se traduisant par une élévation de la quantité d'hormone circulante :

- il peut s'agir d'une hyperactivité thyroïdienne secondaire à une consommation importante d'hormones par la tumeur évolutive,

- ou bien d'une hyperactivité thyroïdienne secondaire à une augmentation de la globuline de liaison de la thyroxine circulante (thyroxine binding protein).

Pour essayer de vérifier la première hypothèse, nous avons entrepris de reprendre l'étude de la fonction thyroïdienne au cours de l'évolution du cancer du sein en envisageant les caractéristiques du renouvellement des hormones thyroïdiennes marquées par voie intraveineuse.

Série étudiée avec la T3 - I - 131

Dans les premiers temps de ce travail, nous avons utilisé la triiodothyronine marquée à l'iode 131. Notre lot de malades est peu important mais nous pouvons le diviser en deux sous groupes. Sur 10 malades examinés avec la T3 - I - 131,5 étaient des femmes présentant un cancer du sein évolutif ou stabilisé depuis plusieurs années et 5 étaient des sujets témoins présumés normaux et sains.

Les résultats pour ce groupe sont donnés au tableau VI. Remarquons que l'utilisation de la T3 - I - 131 limite le nombre de paramètres exploitables puisque nous ne connaissons pas le taux de triiodothyronine circulante, et qu'il nous est donc impossible de calculer le pool triiodothyronine extrathyroïdien et la consommation journalière de T3. Néanmoins, il peut être possible d'utiliser le PBI 127 comme représentant le taux de triiodothyronine circulante. Les résultats obtenus n'aurait bien sûr alors qu'une valeur d'indication et ne représenteraient pas réellement les constantes du renouvellement de la T3.

De plus, ces résultats ne nous paraissent guère utilisables pour plusieurs raisons, parmi lesquelles on peut citer le trop petit nombre de sujets de la série, et le manque d'homogénéité du groupe témoin qui comprend en effet des malades porteurs de tumeur cutanée bénigne par leurs évolutions mais qui sont peut-être susceptibles de s'accompagner d'une modification

de la consommation d'hormones thyroïdiennes. Nous pensons que la valeur normale de la période biologique de cette hormone dans l'organisme doit être proche de 3 jours. Par conséquent le taux de renouvellement journalier doit se trouver aux environs de 25 % chez le sujet euthyroïdien. Il se rapprochera de 50 % chez l'hyperthyroïdien et sera inférieur à 10 % chez l'hypothyroïdien.

Pour ce groupe, nous ne pouvons pas donner de conclusion générale avant d'avoir repris cette étude et augmenté notre série de malades.

Nous constatons cependant que dans le sous-groupe des tumeurs du sein, il n'existe qu'un cas d'accélération de la consommation de la T3 chez une malade évolutive (OBS...3) alors que deux autres sujets évolutifs se trouvent dans les limites de l'euthyroïdie clinique et biologique (OBS...1,5) et qu'une autre malade est nettement hypométabolique (OBS...4). La seule observation de cancer du sein stabilisé donne une réponse normale.

L'analyse du sous-groupe de sujets témoins ne permet aucune conclusion.

Série étudiée avec la T4 - I - 131.

Après cette série de malades dont nous avons étudié la consommation de triiodothyronine, nous nous sommes adressé à la thyroxine dont la période biologique est plus longue et le maniement plus aisé et pour laquelle nous connaissons approximativement le taux dans le système circulatoire, ce qui permettra d'établir tous les paramètres du renouvellement.

Notre série est constituée de 17 malades présentant toutes un cancer du sein à caractère évolutif ou stabilisé. Nous avons retenu comme précédemment à titre de caractère de stabilisation l'existence d'une période de 5 ans pendant laquelle les symptômes de la maladie ne se sont pas aggravés et ont pu même régresser. Pour cette série notre méthode de mesure de la consommation était bien standardisée et nos appareils de mesure nous ont donné une bonne marge de sécurité de comptage. Le tableau VII donne les résultats de cette série.

Bien que nous n'ayons encore qu'un trop faible nombre de mesures à notre actif, et que l'homogénéité de ce groupe soit discutable, on peut constater qu'il existe trois types de comportement en fonction des critères que nous avons donné pour la définition des états métaboliques :

NOMS	AGE	DIAGNOSTIC	Co	Tb	PBI 127	V	k
1 - Melle BEY...	59	T. du sein gauche EVOLUTIVE	1,2 %	2,9 j.	50 µg	83,3 l.	23 %
2 - Mme BUR...	72	T. du sein droit STABILISEE	1,2 %	3,2 j.	10 µg	83,3 l.	21,6 %
3 - Mme CHA...	71	T. du sein gauche EVOLUTIVE	1,6 %	1,3 j.	6,5 µg	62,5 l.	53 %
4 - Mme LOI...	72	T. du sein gauche EVOLUTIVE	1,9 %	5,7 j.	52 µg	52,6 l.	12 %
5 - Mme MER...	81	T. du sein gauche EVOLUTIVE	2,5 %	1,8 j.	26 µg	40 l.	38 %
6 - Mme CAR...	40	TEMOIN	1,05 %	10,5 j.	38 µg	98 l.	6 %
7 - Mme CHA...	53	T. Cutanée TEMOIN	1,04 %	7,2 j.	49 µg	98 l.	9,6 %
8 - Mme DEN...	35	T. Cutanée TEMOIN	4,5 %	6,5 j.	76 µg	22 l.	10 %
9 - Mme PER...	30	T. Cervicale TEMOIN	1,7 %	2,4 j.	71 µg	58,8 l.	28 %
10 - Mr. ORI...	30	TEMOIN	0,75 %	9 j.	78 µg	+ 100 l.	7,7 %

TABLEAU VI - GROUPE DE SUJETS EXAMINES AVEC T3 - I - 131.

- des sujets normométaboliques euthyroïdiens dits du type I.

- des sujets hypométaboliques euthyroïdiens ou type II.

- des sujets hypermétaboliques euthyroïdiens ou type III.

Chaque sous-groupe, STABILISEES et EVOLUTIVES, contient ces divers types :

- pour les 7 cas du sous-groupe STABILISEES, nous avons :

  - 3 types II
  - 4 types I

- pour les 10 cas du sous-groupe EVOLUTIVES, nous avons :

  - 5 types I
  - 3 types II
  - 2 types III.

Il n'est bien sûr pas question de tirer des conclusions précises et définitives d'observations si peu nombreuses et fragmentaires mais nous pensons qu'il y a un grand intérêt à poursuivre dans cette voie l'étude fonctionnelle et dynamique des hormones thyroïdiennes dans le déroulement de la maladie cancéreuse.

PARAMETRES	AGE	CLINIQUE	C_0	T_b	α	V	T_4	k	D	d	Groupe
Mme BAD...	50	STABILISEE	7 %	7,6 j.	28 µg	14,2 l.	397 µg	9 %	36 µg	0,53 µg	II
Mme BAR...	71	EVOLUTIVE	9,7 %	8 j.	51 µg	11 l.	56 µg	8,5 %	47 µg	0,7 µg	I
Mme BRU.. I	71	STABILISEE	12,8 %	10,5 j.	45 µg	7,7 l.	349 µg	6,6 %	27 µg	0,3 µg	II
II	72	STABILISEE	10 %	8,9 j.	51 µg	10 l.	510 µg	7,7 %	65 µg	1 µg	I
Mme BER...	58	EVOLUTIVE	12,5 %	8,4 j.	86 µg	8 l.	688 µg	8,2 %	56 µg	0,7 µg	I
Mme COLL...		STABILISEE	3,6 %	7 j.		27,7 l.		9,9 %			I
Mme COLE...	55	EVOLUTIVE	10,3 %	9,5 j.		9,6 l.		7,2 %			II
Mme CHA...	60	STABILISEE	13,5 %	7,5 j.	43 µg	7,4 l.	318 µg	9,2 %	34 µg	0,5 µg	I
Mme DUM...	76	EVOLUTIVE	11 %	11 j.	63 µg	9 l.	568 µg	6,3 %	35 µg	0,5 µg	II

Mme GIR...	58	EVOLUTIVE	3,1 %	10,8 j.	48 µg	31,9 l.	1533 µg	6,3 %	95,5 µg	1,5 µg	II
Mme RIC...	80	EVOLUTIVE	12,4 %	6,7 j.	63 µg	8,2 l.	505 µg	10,3 %	51 µg	1 µg	I
Mme PER...	73	EVOLUTIVE	9,5 %	6 j.	80 µg	10,5 l.	822 µg	11,5 %	95 µg	1,5 µg	III
Mme VAL...	76	EVOLUTIVE	11,5 %	10 j.	51 µg	8,6 l.	438 µg	6,9 %	30 µg	0,5 µg	II
Mme ROU...	48	EVOLUTIVE	13,3 %	5,7 j.	54 µg	7,5 l.	405 µg	12 %	49 µg	0,9 µg	I
Mme PAT...	65	STABILISEE	8,7 %	8,2 j.	65 µg	11,4 l.	745 µg	8,4 %	63 µg	0,7 µg	I
Mme DON...	63	EVOLUTIVE	12,5 %	5,9 j.	60 µg	8,3 l.	500 µg	11,7 %	58 µg	0,7 µg	I
Mme MAL...	66	EVOLUTIVE	6,7 %	13 j.	48 µg	14,9 l.	715 µg	5,3 %	38 µg	0,6 µg	II
Mme FAG...	60	HYPOTHYR. TRAITEE	5,6 %	18 j.	32 µg	17,8 l.	577 µg	3,8 %	15,2 µg	0,2 µg	II

TABLEAU VIII - SERIE DES MALADES ETUDIEES AVEC la T4 I - 131

CHAPITRE SEPTIEME - DISCUSSION GENERALE SUR LA MESURE DE CONSOMMATION

A. LA METHODE DU PLATEAU OU DE L'EQUILIBRE

B. INCONVENIENTS, INSUFFISANCES ET COMPLEMENTS PROPOSES POUR LA METHODE D'EXTRAPOLATION.

- Longueur de l'examen
- Saturation thyroïdienne
- Taux de T3 et de T4 circulantes
- Détermination du BEI 131
- Association des mesures de consommation des deux hormones
- Association de la capacité de fixation de la T3 et de la T4 marquées sur les globules rouges.
- Etude de la première phase de la courbe de consommation.

C. AVANTAGES DE LA METHODE.

Chapitre Septième

DISCUSSION GENERALE SUR LA MESURE DE CONSOMMATION DES HORMONES THYROIDIENNES

A. A PROPOS D'UNE AUTRE METHODE : METHODE DU PLATEAU OU A L'EQUILIBRE.

Principe de la méthode du plateau.

Originellement cette méthode a été décrite dans le domaine de l'étude de la dynamique des hormones stéroïdes. Nous nous tiendrons donc à ce cas particulier pour la simplicité de la description.

On a proposé d'utiliser dans l'étude du métabolisme des stéroïdes le taux de clearance métabolique (M.C.R.). Ce taux de clearance métabolique se définit comme le volume de sang qui est épuré totalement et irréversiblement de l'hormone stéroïde dans l'unité de temps.

Si l'on appelle x', la concentration radioactive de l'hormone exprimée en % de la dose totale, on peut écrire que pour un intervalle de temps dt et pour une variation très faible de radioactivité dR épurée =

$$(M.C.R.) \cdot x' \cdot dt = dR$$

et en intégrant :

$$\int_0^\infty M.C.R. \cdot x' \cdot dt = Rs = 100\ \%$$

Rs représente amors la radioactivité totale injectée dans le sang.

Lorsque M.C.R. est une constante :

$$M.C.R. \int_0^\infty x' \cdot dt = 100$$

$$\text{D'ou} \quad M.C.R. = \frac{100}{\int_0^\infty x' \cdot dt}$$

Si l'on envisage une perfusion continue d'hormone marquée, il apparaitra, au bout d'un certain temps, un taux de radioactivité sanguine constant, x'_c. Le temps au bout duquel cette constante x'_c apparaîtra peut-être raccourci après une première dose d'hormone radioactive injectée rapidement par voie intraveineuse, avant la mise en oeuvre de la perfusion continue.

Si l'on appelle r le taux de radioactivité de l'hormone stéroïde (exprimée sous la forme d'une fraction de la radioactivité totale perfusée) on peut écrire :

$$M.C.R. = r/x'$$

Nous nous sommes placé dans l'hypothèse selon laquelle la sécrétion hormonale est égale à la dégradation. Mais le M.C.R. est encore égal au rapport du taux de sécrétion de l'hormone stéroïde en microgrammes par jour, à la concentration plasmatique de l'hormone stable (exprimée en microgrammes par litre de plasma).

Soit $M.C.R. = S/i = D/i$

avec S = taux de sécrétion de l'hormone stéroïde stable en µg/jour.

D = taux de dégradation de l'hormone stéroïde stable en µg/jour.

i = concentration sanguine de l'hormone stable en microgrammes par litre de plasma.

On peut donc dire que le but de cette méthode est d'étudier le renouvellement de l'hormone stéroïde sous l'angle du taux de clearance métabolique, du taux de dégradation et de sécrétion journalier de l'hormone.

Il ne s'agit donc pas comme dans les méthodes précédentes d'étudier la période biologique de la disparition de la radioactivité et d'apprécier la consommation de l'hormone marquée.

Protocole de la méthode.

Après une injection intraveineuse rapide d'une certaine quantité d'hormone radioactive, on met en place au bout de 30 minutes une perfusion continue d'hormone radioactive diluée dont on connaît très exactement la concentration. Un dispositif adéquat permet de mesurer le volume administré par la perfusion. Celle-ci se fait à une vitesse constante tout au long de l'examen qui doit durer une heure et demie environ.

A partir de l'injection intraveineuse, on prélève toutes les 10 minutes environ, des échantillons de 10 cc de sang. Les taux de la radioactivité sérique sont déterminés au compteur-puits. Ils sont ensuite exprimés en pourcentage de la dose radioactive totale, par litre de plasma.

En portant sur papier millimétré ces taux de radioactivité en fonction du temps exprimé en minutes, on obtient alors un plateau de radioactivité du type du schéma de la figure IX.

La radioactivité commence par décroître rapidement, puis apparaît un plateau de radioactivité correspondant au taux de x'_c , ou taux de radioactivité constante. Ce plateau débute quelques minutes après la perfusion, et se termine quelques minutes après la fin de celle-ci.

Formulation des résultats.

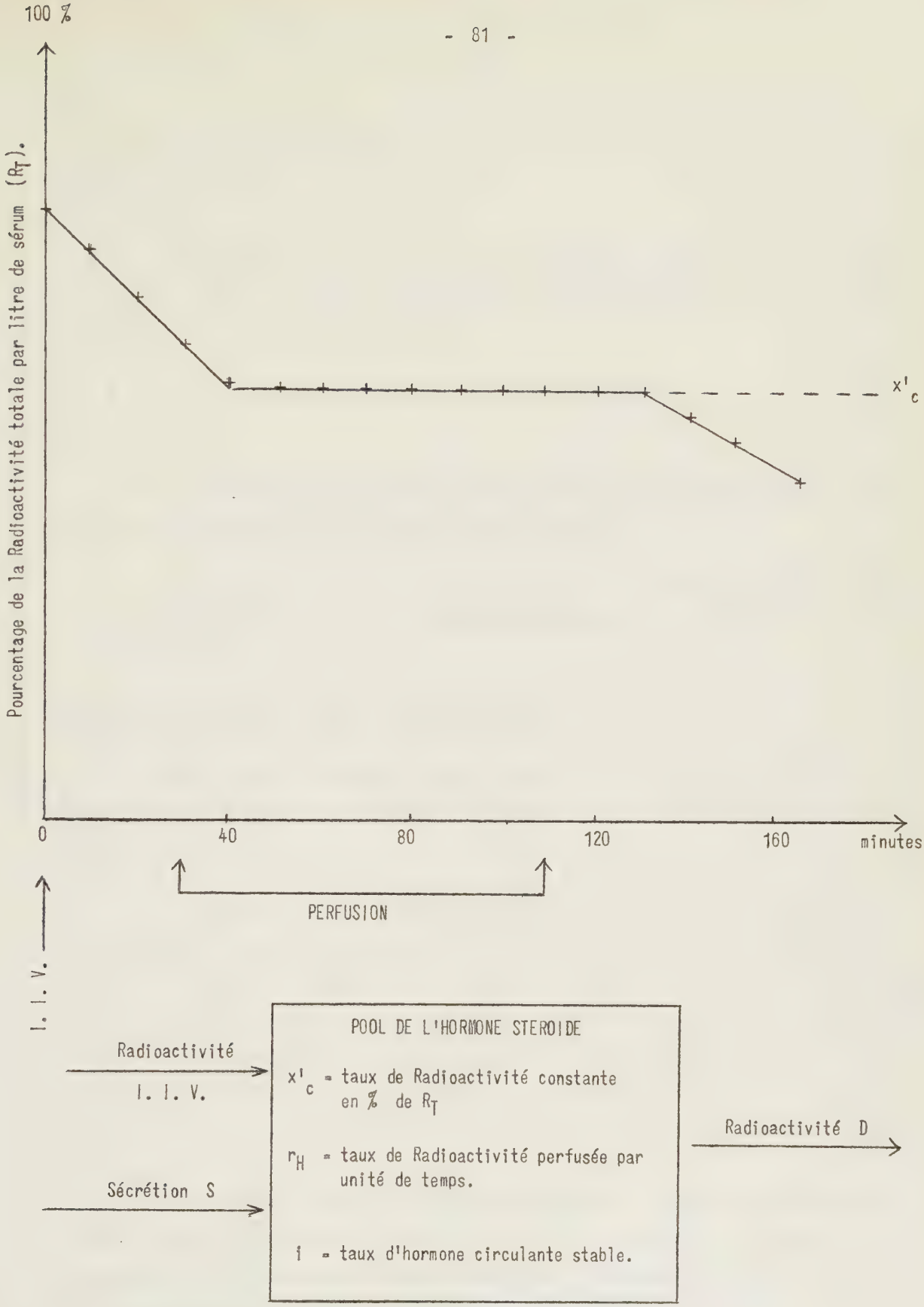
Il est aisé de mesurer ce taux de radioactivité constante x'_c .

Si l'on se souvient que le rapport du taux sanguin de l'hormone stable exprimé par i au taux de sécrétion hormonal par heure, S est égal au rapport du taux de radioactivité constante sur la radioactivité injectée par heure au cours de la perfusion :

$$\text{Soit} \quad i/S = x'_c / r_H$$

avec r_H = taux de radioactivité injectée par heure au cours de la perfusion comme d'autre part :

$$M.\ C.\ R. = r_H / x'_c$$



$$S = i \times M.C.R. = \frac{i \times r_H}{x'_c}$$

FIGURE IX - LA METHODE DU PLATEAU THEORIQUE.

on peut directement mesurer le taux de clearance métabolique M.C.R. après l'établissement de la courbe précédente.

Connaissant M.C.R. et en utilisant la relation M.C.R. = S/i on obtiendra en définitive le taux de sécrétion de l'hormone stéroïde stable par heure, lui-même égal au taux de production horaire de cette même hormone.

$$S = P = M.C.R. \times i. = \frac{i \times r_H}{x'_c}$$

La concentration sanguine de l'hormone circulante stable par litre de plasma sera déterminée chimiquement selon les procédés habituels d'analyse.

On connaîtra r_H en notant le volume perfusé et la concentration de la substance marquée dans la solution et x'_c sera déterminée graphiquement.

Application à l'étude des hormones thyroïdiennes - Echec.

Nous avions voulu appliquer cette méthode à l'étude des hormones thyroïdiennes. Cet examen a été pratiqué chez 6 malades. Jamais nous n'avons pu obtenir de plateau de radioactivité constante.

En présence de cet échec, nous nous sommes interrogé pour en savoir les causes. Il semble que deux raisons principales peuvent être retenues. D'une part dans le cas des hormones radioactives injectées et perfusées. Par la méthode d'extrapolation après injection intraveineuse, deux jours au moins sont nécessaires pour obtenir l'équilibre. D'autre part, le métabolisme des hormones stéroïdes est beaucoup plus rapide que celui des hormones thyroïdiennes. Pour les premières en effet, les hormones les plus lentes ont une période de renouvellement de l'ordre de quelques minutes, alors que la période de la T3 est de 3 jours et celle de la T4 de 7 jours.

Pour obtenir un plateau de radioactivité constante par perfusion d'hormone thyroïdienne, il serait nécessaire de faire durer cette perfusion pendant deux jours au moins, temps au bout duquel l'équilibre serait totalement réalisé et la destruction hormonale serait suffisamment importante pour être mesurée.

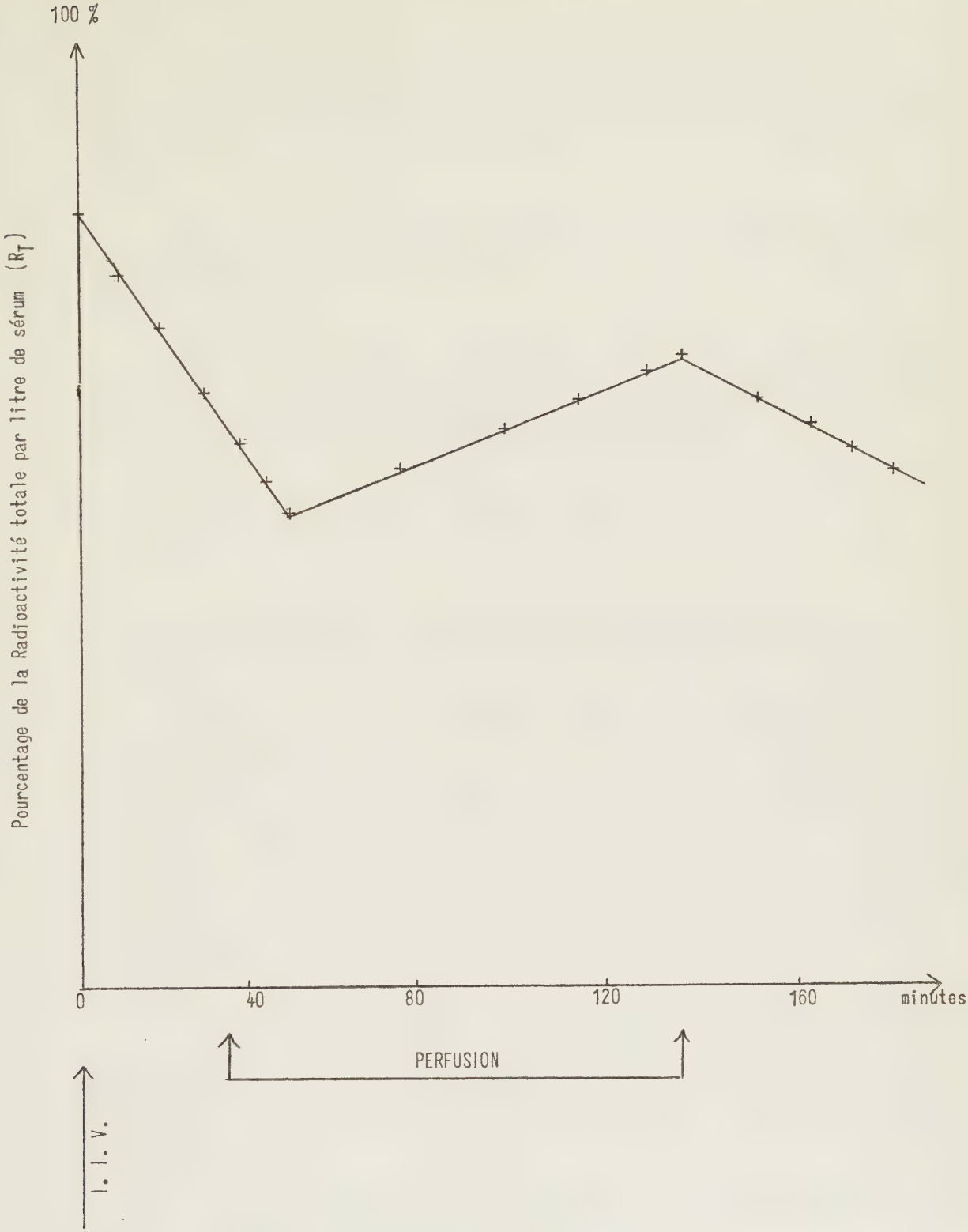


FIGURE X - ECHEC DE LA METHODE DU PLATEAU LORS DE L'APPLICATION AUX HORMONES THYROIDIENNES.

Il est évident qu'une telle perfusion ne peut pas être mise en oeuvre et qu'il ne faut pas envisager une telle méthode dans le domaine de la consommation des hormones thyroïdiennes.

Cette technique mérite néanmoins largement sa place dans le cadre d'études de substances à métabolisme rapide.

Nous donnons à la figure X un exemple de la courbe obtenue lors d'une perfusion continue de T4. On constate qu'après une phase de décroissance de la radioactivité, celle-ci, après la mise en place de la perfusion, présente un aspect ascendant.

Il n'est donc pas possible d'obtenir un plateau.

B. INCONVENIENTS, INSUFFISANCES ET COMPLEMENTS PROPOSES POUR LA METHODE D'EXTRAPOLATION.

De tous les inconvénients de la méthode d'extrapolation, il semble qu'il faille surtout retenir la longueur de l'examen et la nécessité de laisser le malade sans thérapeutique qui gène non seulement le travail de l'expérimentateur mais plus encore le malade lui-même. Les ponctions veineuses répétées constituent un inconvénient difficile à supprimer. Dans l'état actuel de la technique, il paraît assez souhaitable au contraire d'obtenir le plus grand nombre de mesures pour établir avec précision la courbe de consommation et partant de multiplier autant que possible les prises de sang.

La question de la saturation par l'iodure de potassium controversée par de nombreux auteurs doit quant à elle, trouver une solution assez facilement. Nous avons en effet supprimé cette saturation chez les derniers malades de notre série thyroxine - marquée en nous appuyant sur les arguments suivants :

- la présence d'iodure en quantité importante dans le flux sanguin entraîne d'abord un blocage de la synthèse hormonale par la thyroïde,

- ensuite une réduction de la sécrétion hormonale,

- une inhibition de l'action de la T.S.H.

- enfin une inactivation de cette T.S.H.

On ne peut donc pas prétendre que lors d'une saturation du corps thyroïde par l'iodure de potassium, l'examen soit pratiqué dans les conditions physiologiques de base. Par ailleurs le danger d'irradiation ne doit guère être plus important qu'au cours d'une épreuve diagnostique à l'I. 131.

Nous avons vu enfin que le métabolisme des hormones peut être fortement modifié du fait de l'administration des substances iodées. C'est ainsi que dans le cas d'un hypométabolisme euthyroïdien l'administration de T3 à titre de thérapeutique pendant 5 jours au taux de 50 μg par jour permet d'obtenir à un examen ultérieur des chiffres normaux pour le renouvellement des hormones thyroïdiennes (41).

Inversement dans le cas d'un état hypermétabolique euthyroïdien, l'administration d'iodure pendant quelques jours à des doses de l'ordre du gramma par jour, vont permettre des chiffres voisins de la normale lors d'une seconde détermination de la consommation hormonale.

En fonction de ces divers arguments nous pouvons donc supprimer la saturation par l'iodure de potassium.

Taux de la T3 et de la T4 circulantes stables

Nous avons déjà évoqué les approximations faites sur le taux de la thyroxine circulante lorsqu'on utilise le P.B.I. 127 pour l'exprimer. Nous nous bornerons à ajouter que dans le but d'améliorer la précision des mesures, il conviendra à l'avenir d'utiliser le B.E.I. 127, c'est-à-dire la fraction extractible par le butanol qui représente en fait la somme de la thyroxine et de la triiodothyronine en microgrammes par litre de sérum.

Il sera par ailleurs très intéressant de posséder une technique d'isolement de la triiodothyronine ou de la T4 et par conséquent de connaître leur taux exact par litre de sérum. Dans le même ordre d'idée, il serait particulièrement souhaitable de déterminer les

taux d'hormones libres T3 et T4 non liées aux protéines et donc non exprimés par le PBI ou le BEI 127. Les protéines du sérum ne sont pas saturées à l'état normal et les fractions libres hormonales jouent certainement un rôle majeur en particulier dans l'hyperthyroïdie.

Détermination du BEI 131.

Pour que la détermination de la consommation soit pratiquée dans toute sa rigueur, il paraît essentiel de mesurer la radioactivité des échantillons sériques prélevés lors des jours qui suivent l'injection intraveineuse en envisageant exclusivement la fraction iodée radioactive extractible par le butanol dite encore B.E.I. 131. Si nous pouvons effectivement nous servir des taux hormonaux sanguins et de la radioactivité liée aux hormones marquées distribuées dans le pool hormonal extrathyroïdien la mesure sera alors tout à fait rigoureuse et significative.

Association des mesures de consommation des deux hormones thyroïdiennes

Il ne semble pas y avoir nécessairement parallélisme entre le comportement biologique des deux hormones dans l'organisme. C'est pourquoi, il nous paraît nécessaire de mesurer les deux consommations consécutivement avant de pouvoir tirer des conclusions formelles sur l'activité hormonale périphérique.

Association de la mesure de la fixation des hormones marquées sur les globules rouges.

Pour approfondir notre connaissance du métabolisme périphérique des hormones que nous étudions, nous nous proposons d'associer le test de fixation de T3 et de T4 marquées à l'Iode 131 sur les globules rouges.

Nous avons vu précédemment qu'in vivo, les éléments figurés du sang ne fixaient pas les hormones radioactives, mais in vitro, et en l'absence de protéines plasmatiques les globules rouges présentent la propriété d'adsorption pour ces hormones.

Normalement cette fixation est de l'ordre de 18 % de la radioactivité mais elle peut être supérieure dans un certain nombre d'états physiologique et pathologiques (gravidité ou hyperthyroïdie).

Cette technique reflète alors l'avidité tissulaire pour les hormones thyroïdiennes et il y a donc intérêt à compléter la mesure de la consommation hormonale par cet examen très simple et rapide.

Etude de la première phase de la courbe d'extrapolation.

Enfin nous avons laissé jusqu'ici de côté l'étude de la première phase de la courbe d'extrapolation dite phase d'équilibration. Il conviendrait de reprendre cette étude en décomposant cette phase en ses éléments à la recherche des phénomènes intermédiaires se produisant au temps de l'équilibration.

C. AVANTAGES DE LA METHODE.

Malgré ses insuffisances et ses difficultés, la méthode d'extrapolation nous donne des informations objectives sur la dégradation des substances hormonales pendant une durée au moins égale au double de leur période biologique.

Par conséquent, il s'agira là d'une information globale rendant compte de phénomènes à terme assez long et pas du tout des modifications quotidiennes pouvant survenir au cours de l'examen. La connaissance d'une consommation moyenne portant sur une quinzaine de jours constitue un complément des paramètres classiques de la fonction thyroïdienne qui ont un caractère beaucoup plus statique.

On pourra suivre l'évolution après traitement, des états hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens et découvrir des états hypo et hypermétaboliques jusqu'alors latents avec l'étude de la fonction thyroïdienne classique.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié et décrit plusieurs méthodes de mesure de la consommation des hormones thyroïdiennes par l'organisme humain à l'aide des hormones marquées, L-Thyroxine-I 131 et L-Triiodothyronine I-131.

L'utilisation de ces substances synthétiques marquées par un isotope radioactif de l'iode permet d'étudier le comportement des hormones biologiques non radioactives. En injectant dans l'organisme, une quantité connue d'hormone radioactive, on possède alors un témoin très fidèle de l'activité de l'hormone stable. Il est alors possible d'étudier le renouvellement de celle-ci.

L'étude d'un tel renouvellement ou "turnover" peut se faire à condition de se placer dans un état biologique dans lequel les quantités d'hormone dégradée par les tissus et secrétée par la thyroïde dans la circulation s'équilibrent. On parle alors d'état stationnaire.

Nous avons défini divers paramètres du renouvellement : période biologique, volume apparent de distribution de la substance hormonale, pool hormonal extrathyroïdien, pourcentage de dégradation journalière et consommation journalière proprement dite.

Nous avons décrit la méthode utilisée le plus couramment et qualifiée de méthode d'extrapolation la valeur de la concentration théorique instantanée du produit traceur.

Cette méthode permet d'étudier aussi bien le renouvellement de la thyroxine que celui de la triiodothyronine.

Une autre méthode basée sur le comptage corporel total après administration d'hormone radioactive a été proposée. Nous l'avons décrite avec ses inconvénients et ses difficultés qui contrebalancent largement son apparente précision. Toutefois son intérêt essentiel consiste à notre sens dans la vérification des données de la méthode d'extrapolation.

Les résultats obtenus par les divers auteurs qui se sont intéressés à ce problème concordent assez bien avec les nôtres. Nous avons proposé les valeurs normales retenues pour les sujets normaux euthyroïdiens. Les valeurs rencontrées dans l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie nous semblent tout à fait caractéristiques des modifications métaboliques de ces affections.

Il nous a paru possible d'envisager des états intermédiaires entre l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et l'euthyroïdie. Nous avons appelé ces états intermédiaires, hypermétabolisme non hyperthyroïdien et hypométabolisme euthyroïdien.

La méthode d'extrapolation pour la mesure de la consommation des hormones thyroïdiennes malgré ses inconvénients et ses imperfections reste très intéressante. Elle peut et doit être améliorée et complétée de façon à approfondir le métabolisme périphérique de ces hormones.

La consommation des hormones thyroïdiennes par l'organisme humain constitue un important complément des divers examens de la fonction thyroïdienne en faisant connaître l'aspect dynamique de cette fonction, sous forme du renouvellement de la thyroxine et de la triiodothyronine.

Le Président de Thèse

M. BERGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur,
Président du Conseil de l'UNIVERSITE
Lyon, le 7 Juin 1966
P. LOUIS

Vu le Doyen,
J. F. CIER

B i b l i o g r a p h i e

1. ALBERT A. KEATING F.R. Jr.
Metabolic studies with I 131 labeled thyroid compounds. Comparison of the distribution and fate of radioactived - I thyroxine after oral and I.V. introduction in the human.
JOURN. CLIN. ENDOCRINOLOGY 9. 1406. 1949.

2. BABSKI R.
Etude de la fonction thyroïdienne chez les malades atteintes de cancer du sein.
MEMOIRE DE BOURSE DE LA LIGUE LYONNAISE CONTRE LE CANCER. NOV. 1960.

3. BATHER R. FRANK W.
Further studies on the role of thyroxine in chemical carcinogenesis.
CANCER RES. T.12 247. 1952.

4. BENOIT F.L. DURRANCE F.Y.
Radiothyroxine turnover in obesity
AMERICAN JOURN. MEDIC. SCIENCE. 249 647 1965.

5. BERSON S.A. YALOW R.S.
Quantitative aspects of iodine metabolism.
JOURN. CLIN. INVESTIGATION 33 1533 1954.

6. BLOMSTEDT B. PLANTIN P.O.
The extrathyroidial distribution of I 131 thyroxine.
ACTA ENDOCRINOLOGICA 48 536 1965.

7. BOGARDUS J.M. FINLEY J.W.
Breast cancer and thyroid disease
SURGERY 49 461-465 1961.

8. CAPELLI L. MARGOTTINI M.
Thyroid function in cancer patients
ACTA UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER. CONGRES DE MOSCOU 1962.

9. CARTER A.D. FELDMAN B.D. SCHWARTZ H.L.
Levels of serum protein-bound iodine in patients with metastatic carcinoma of the breast.
JOURN. CLIN. ENDOCRIN. 20 477 1960.

10. CLOSON J.
Mécanismes de conjugaison des hormones thyroïdiennes.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE. XVII. MASSON ED. 1963

11. DARGENT M. GUINET P. BONNIOT R.
Poussées goitreuses bénignes et cancer hétérogène grave.
PRESSE MEDICALE 54 305 1946.

12. DARGENT M. VIALLIER-REYNARD J. GUINET P.
Influence de la sécrétion thyroïdienne sur la croissance tumorale
Action d'un antithyroïdien de synthèse sur la croissance du cancer expérimental greffé du rat blanc. (Souche T 8 de Guérin,)
ANNALES INSTITUT PASTEUR 81 357 1951.

13. DARGENT M. LAVIGNE J.
Documents cliniques pour servir à l'étude du rôle de la sécrétion thyroïdienne sur l'évolution du cancer.
LYON CHIRURGICAL. 48 269 - 288 1953.

14. DARGENT M. MAYER M.
Sécrétion thyroïdienne et cancer
JOURN. DE MEDECINE DE LYON 257-271 AVRIL 1955.

15. DARGENT M. BERGER B. LAHNECHE B.
La fonction thyroïdienne chez les malades atteintes de cancer du sein.
CONGRES INTERNATIONAL DE MOSCOU JUILLET 1962 ACTA.

16. DE VISSCHERM, BECKERS C.
Le goître endémique.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE XVII. MASSON ED.PARIS 1963.

17. DUNN J.T. WERNER S.C.
Metabolism of l-thyroxine (3.5 I 131)
JOURN. OF. CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISME. 24 460 1964.

18. EDELSTYN G.A. LYONS A.R. WELBOURN. R.B.
Thyroid function in patients with mammary cancer.
LANCET I 670-671 1958.

19. ENGSTROM W.W. MARKARDT B.
The effects of serious illness and surgical stress on the circulating thyroid hormone.
JOURNAL CLIN. ENDOCRIN AND METABOLISM. 15. 953. 1955.

20. FELDMAN J.D.
Effects of oestrogen on the peripheral utilization of thyroid hormones.
AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. 188. 30. 1957.

21. FISCHER D.A. LEHMAN H. LACKEY C.
Placental transport of thyroxine
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 24. 393 1964.

22. FISCHER D.A. ODDIE T.H.
Whole-body counting of I 131 labeled triiodothyronine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 24 733 1964.

23. FRIIS T.
Thyroxine metabolism in man estimated by means of I 131 labeled thyroxine.
ACTA ENDOCRINOLOGICA 29 587 1958.

24. GORMAN C.A. FLOCK E.V. OWEN C.A. PARIS J.
Factors affecting thyroxine exchange betwenn rat liver and blood.
JOURN. OF NUCLEAR MEDICINE 6. 533. 1965.

25. GROSS J. LEBLOND C.P.
The presence of free iodinated compounds in the thyroid and their passage into the circulation.
ENDOCRINOLOGY. 48. 714 1951.

26. GROSS J. PITT-RIVERS R.
3 - 5 - 3' triiodothyronine. Identification in the human plasma.
LANCET I 439 1952.

29. HALES I.B. DOBYNS B.M.
The metabolism of T3 in Graves"disease.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 20 69 1960.

30. HAMOLSKY M.W. FREEDBERG A.S. KURLAND G.S. WOLSKY L.
The exchangeable thyroid hormone pool. Its magnitude and rate of turnover in various thyroid states in man.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION. 32. 453. 1953.

31. HAMOLSKY M.W. GOLODETZ A. FREEDBERG A.S.
The plasma protein thyroid complex in man. Further studies on the use of the "in vitro" red blood cell uptake of I 131 l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 1959 19 103.

32. HAMOLSKY M.W. GOLODETZ A. FREEDBERG A.S.
Thyroid plasma hormone protein complex in man. II. In vitro method for study of uptake of labeled hormonal components by human erythrocytes.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 17 33 1957.

33. HEVESY G.
Radioactive indicators.
INTERSCIENCE PUBLISCHERS. 1948.

34. HISS J.M. Jr. DOWLING J.T.
THYROXINE metabolism in untreated and treated pancreatic steatorrhea.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION. 41 962 1962

35. HORN R.
Contribution à l'étude des composés iodés sériques inextractibles par le butanol acide.
THESE DE PHARMACIE DE LYON 1963.

36. INGBAR S.H. FREINKEL N.
The thyroxine blinding proteins of plasma and their role in the regulation of thyroxine metabolism.
RECENT PROGRESS IN HORMONAL RESEARCH. 16 1960.

37. INGBAR S.H. FREINKEL N.
Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis.
JOURN. OF CLIN. INVESTIG. 34 808 1955.

38. INGBAR S.H. FREINKEL N.
Studies of thyroid function and the peripheral metabolism of I 131 labeled thyroxine in patients with treated Graves ' disease.
JOURN. OF CLIN. INVESTIG. 37 1603 1958.

39. KLEIN E.
Uber die Bezichungen zwischen dem Thyroidalen und peripheren Jodstaff wechsel bei Schildrüsen Gesumden und Hyperthyreosen.
ACTA ENDOCRINOLOGICA 34 137 1960.

40. KURLAND G.S. HAMOLSKY M.W. FREEDBERG A.S.
Studies in non-myxoedematous hypometabolism. I) The clinical syndrome and the effects of triiodothyronine, alone and combinated with thyroxine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 15 1354 1955.

41. KURLAND G.L. BUSTOS J.G. HAMOLSKY M.W. FREEDBERG A.S.
Studies in non myxoedematous hypometabolism. II) Turnover of I 131 labeled thyroxine after intravenoux infusion.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 17 1365 1957.

42. KURLAND G.L. GOLODETZ A. HAMOLSKY M.W. FREEDBERG A.S.
Thyroid function in supraventricular tachycardias. Turnover of IV thyroxine I 131 and RBC uptake of l-triiodothyronine I 131.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 19 92 1959.

43. LASSITER W.E. STANBURY J.B.
In vivo transformation of thyroxine in 3 - 5 - 5' triiodothyronine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 18 903 1958.

44. LEBEAU P. JANOT M.M.
La thyroxine.
TRAITE DE PHARMACIE CLINIQUE. III 1467 MASSON ED.

45. LERMAN J.
The physiologic activites of 3 - 5 - 3' I T3
JOURN. CLIN. ENDOCRIN. 13 1341 1953.

46. LERMAN J.
The endocrine activity of thyroid tumors and the influence of the thyroid hormone on tumours in general.
ENDOCRINOLOGY OF NEOPLASTIC DISEASES. OXFORD UNIVERS. PRESS. 1947 P.329.

47. LEVINE M. KUGEL V.H.
Disturbance of the thyroid mecanism and its effect on tumor growth in mice.
AMERICAN JOURN. CANCER 19 817 1933.

48. LEVY J. LEVY J.A.
Role of hypometabolic state. in cancer.
AMER. PRACT. AND DIGEST TREATMENT. 2 522 1951.

49. LIEWENDHAL K. LAMBERG B.A.
Free thyroxine in serum determined by dialysis and Sephadex G-25 filtration.
JOURN. CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 25 375 1965.

50. LISSITZKY S.
Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE XVII MASSON ED. PARIS.

51. MAN E.B. KYDD D.M. PETERS J.P.
Butanol extractible iodine of serum.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION. 30 531 1951

52. INADA M. KOSHIYAMA K. TORIZUKA K. AKAGI H. MIYAKE T.
Clinical studies on the metabolism of I 131 labeled l-thyroxine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 24 775 1964.

53. MORET R.
Etude de la dynamique du métabolisme de l'iode.
THESE DE DOCTORAT SCIENCES LYON.

54. MYANT N.B. POCHIN E.E.
The metabolism of radiothyroxine in man.
CLIN. SCIENCE 9 421 1950

55. NUNEZ J. JACQUEMIN C.
Desiodation in vitro des hormones thyroïdiennes.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE XVII MASSON ED. PARIS

56. ODDIE T. H. FISCHER D.A. ROGERS C.
Whole body counting of I 131 labeled thyroxine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. 24 628 1964.

57. OPPENHEIMER H. SURKS M.T.
Determination of free thyroxine in human serum. A theoretical and experimental analysis.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 24 785 1964.

58. ORIOL J.
La fonction thyroïdienne au cours du cancer du sein.
MEMOIRE DE FIN D'ETUDES C.E.S. RADIOLOGIE LYON 1963.

59. PEARSON MURPHY B.E. PATTEE C.J.
Determination of thyroxine utilizing the property of protein binding.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 24 187 1964

60. PEYRIN J.O. GUINET P. BERGER M.
Sur la réparation des composés iodé du sérum humain au cours de l'épreuve au radioiode.
REVUE LYONNAISE DE MEDECINE XII 7 357 1963.

61. PEYRIN J.O. BERGER M.
Sur le microdosage par voie chimique de l'iode organique non hormonal du sérum sanguin humain.
REVUE FRANCAISE D'ETUDES CLIN. ET BIOLOGIQUES X - 3 - 330 1965.

62. PEYRIN J.O.
Etude radiochimique de l'insuffisance thyroïdienne chez l'enfant en dehors des régions d'endémie goitreuse.
THESE DE PHARMACIE LYON 1961.

63. PILEGGI V.J. LEE N.D. GOLUB O.J. HENRY R.J.
Determination of iodine compounds in serum. I. Serum thyroxine in the presence of some iodine contaminants.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 21 1272 1961.

64. PITT-RIVERS R. STANBURY J.B. RAPP B.
Transformation de la thyroxine en 3 - 5 - 3' T3 in vivo.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 15 616 1955.

65. POCHIN E.E.
Profile counting studies of hepatic uptake of labelled materials in man,
MEDICAL RADIOISOTOPE SCANNING. II 447 1964.

66. RALL J.E. ROBBINS J. BECKER D. RAXSON R.W.
The metabolism of the 1 - 131 l-triiodothyronine , l-thyroxine and the d-thyroxine
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION 32 596 1953.

67. RINALDI R. BERNARD Y. FLOYRAC G.
Etude expérimentale de la cinétique initiale de l'iode chez le lapin.
PATHOLOGIE ET BIOLOGIE 13 1516 717 1965.

68. SALVATORE G.
Pénétration intacellulaire des hormones thyroïdiennes.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE XVII MASSON ED.

69. SIKKEMA S.H.
The triiodothyronine in the diagnosis and treatment of hypothyroidism.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 20 546 1960.

70. SIMON C.
Une nouvelle méthode d'étude du métabolisme de l'iode : la méthode d'équilibre isotopique. Aspects cinétiques et quantitatifs obtenus chez le rat.
RAPPORT C.E.A. R. 2590 1964.

71. SISSON C.J.
Principles of, and pitfalls in thyroid function tests.
JOURN. OF NUCLEAR MEDICINE 6 12 853 1965.

72. SLINGERLAND D.W. BURROWS R.A.
Inhibition by propylthiouracil of the peripheral metabolism of radiothyroxine.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 22 511 1962.

73. SPENCER J.C.G.
Influence of thyroid in malignant disease.
BRIT. JOURN. CANCER 8 393 1954.

74. STERLING K. LASHOF MAN E.B.
The consommation of l-thyroxine and l-triiodothyronine by enthyroid subjects measured by tagged products.
CLIN. RES. PROC. 2 41 1954.

75. STERLING K. LASHOF J.C. MAN E.B.
Disappearance from serum of I 131 labeled l-thyroxine and l-triiodothyronine in euthyroid subjects.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION 33 1031 1954.

76. STERLING K. CHODOS R.B.
Radiothyroxine turnover studies in myxoedema, thyrotoxicosis and hypermetabolism without endocrine disease.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION 35 806 1956.

77. STERLING K.
Radiothyroxine turnover studies in thyroid diseases after therapy.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION 37 1348 1958.

78. STERLING K. BRENNER M.A.
Free thyroxine in human serum. Simplified measurement with the aid of magnesium precipitation.
JOURN. OF CLIN. INVESTIGATION 45 153 1966.

79. SURKS M.I. OPPENHEIMER J.H.
Post-operative changes in the concentration of thyroxine binding pre-albumine and serum free thyroxine.
JOURNAL OF CLINIC. ENDOCRIN. AND METABOLISM. 24 794 1964.

80. TANANAKA S. STARR P.
Clinical observations on serum globuline thyroxine binding capacity using a simplified technique.
JOURN. OF CLIN. ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 19 84 1959.

81. TATA J.R.
Tissue and cellular distribution of thyroid hormone.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE. XVII MASSON ED. PARIS.

82. TREVORROV V.
Studies of the nature of the iodine in blood.
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 27 737 1939.

83. TRIANTAPHYLLIDIS E. AMBROSINO G. TUBIANA M. CUKIER R.
Etude du métabolisme de la thyroxine marquée à l'iode 131 chez l'homme après injection de doses physiologiques et pharmacodynamiques.
ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE 16 733 1955

84. TUBIANA M.
Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne chez l'homme.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE XVII MASSON ED. PARIS.

85. VAN ARSDEL P. Jr. HOGNESS J.R. WILLIAMS R.H. ELGEE V.
Comparative distribution and destiny of I 131 thyroxine and triiodothyronine.
ENDOCRINOLOGY 55 332 1954.

86. VANOTTI A. LEMARCHAND-BERAUD TH. SCAZZIGA B.R.
Produits marqués iodés dans les maladies thyroïdiennes.
EXPOSES ANNUELS DE BIOCHIMIE MEDICALE. XVII MASSON ED. PARIS

87. WISWELL J.G. CORONHO V.
Disappearance of I 131 T3 from the plasma in the presence of fever.
JOURNAL OF CLIN. ENDOCRIN. AND METABOLISM 22 657 1962.

88. XXX...
Distribution de la triiodothyronine et de la Thyroxine dans les tissus.
C.R. SOCIETE DE BIOLOGIE 157/6 1160 1963.

89. XXX...
La thyroxine.
DOCUMENTA GEIGY. 6ème EDITION P. 493

90. TAIT J.F. BURSTEIN S.
In vivo studies of steroid cynamics in man.
THE HORMONES. Edited by PINCUS G. THIMANN K.V. ASTOWOOD E.B.
Academic Press. New-York Vol. V Chap. 4 1964.

Circulaires Morel
24, Rue de la République - Lyon